

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1978 - N° 245

L'ASTHME D'EXERCICE.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christian RUESCH

né le 30 Octobre 1950

à SAINT-ETIENNE (Loire)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

M. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1973 - N° 20



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 juin 1973

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christian RUESCH

né le 30 Octobre 1930

https://archive.org/details/IA41554224_0026

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1978 - N° 245

L'ASTHME D'EXERCICE.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christian RUESCH

né le 30 Octobre 1950

à SAINT-ETIENNE (Loire)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. ALEXIS-CARRIÉ

Année 1971 - N° 22

L'ASTHME D'EXERCICE.



THÈSE

Présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 27 Juin 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christian RUESCH

né le 20 Octobre 1929

à SAINT-ETIENNE (Loire)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	M. le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	M. le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



EXAMINATEURS DE LA THESE :

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J.C. KALB

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur R. FLANDROIS

Monsieur le Professeur M. PERRIN-FAYOLLE

Monsieur le Professeur J. BRUNE

Madame le Docteur L. PEYRIN

A MON PERE

Sa vie est pour nous un exemple.

Nous lui dédions ce modeste travail en témoignage
de notre très grande affection.

A MA MERE

Pour la reconnaissance et l'amour filial que je
lui porte.

A MON FRERE Jean-Louis

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A notre Président du jury

Monsieur le Professeur J. C. KALB

Nous lui devons le sujet de ce travail.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre gratitude et de notre profond
respect.

A nos juges

Monsieur le Professeur R. FLANDROIS

Il nous a conseillé avec bienveillance au
cours de l'élaboration de ce travail.

Il nous a toujours reçu avec une grande
gentillesse et nous avons apprécié cet
accueil.

Nous le remercions de bien vouloir
aujourd'hui juger ce travail.

Monsieur le Professeur M. PERRIN-FAYOLLE

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous
fait en s'intéressant à notre travail et
en acceptant d'être notre juge.

Monsieur le Professeur J. BRUNE

Nous le remercions d'avoir bien voulu
juger notre travail.

Madame le Docteur L. PEYRIN

Nous lui demandons d'accepter nos
sentiments de profonde reconnaissance pour
la bienveillance qu'elle nous a manifestée.
Nous avons apprécié sa grande disponibilité
et l'étendue de ses connaissances.

Nous sommes honoré de la compter parmi nos
juges.

A Monsieur le Docteur J. C. GUERIN

Il nous a prodigué ses conseils éclairés et nous a offert son soutien le plus complet. Nous sommes très heureux de profiter de son enseignement.

Qu'il soit assuré de notre fidèle attachement et de notre amicale reconnaissance.

Nous remercions également tout le personnel du laboratoire d'Exploration Fonctionnelle du Professeur R. FLANDROIS, et particulièrement BERNADETTE et MARTINE pour leur aide très précieuse dans la réalisation de ce travail.

P L A N

- I - INTRODUCTION

A - Asthme - Définition	3
B - Rôle de l'exercice dans l'asthme	3
C - Asthme d'exercice - Définition	4

- II - RAPPEL PATHOGENIQUE DU BRONCHOSPASME

A - Rôle du système nerveux neurovégétatif	6
B - Les médiateurs de la réaction allergique	10
C - Rôle des prostaglandines	14

- III - HISTORIQUE ET INTERET DE LA QUESTION

A - Historique	17
B - Intérêt de la question	19

- IV - EXPERIMENTATION PERSONNELLE

A - Choix des sujets	22
B - Dispositifs de mesure	28
1) méthode d'enregistrement de la fonction respiratoire	
2) l'exercice	
3) la mesure de la fréquence cardiaque	
4) le dosage des catécholamines urinaires	
5) le dosage de l'acide lactique sanguin	
6) le traitement préventif par le cromoglycate disodique	
C - Protocole	34
D - Résultats	35
1) paramètres de la fonction respiratoire	
2) catécholamines	
3) acide lactique	
4) test à l'acétylcholine et réponse à l'exercice	
5) épreuve au cromoglycate disodique	

...

- V - DISCUSSION

A - Discussion méthodologique	59
1) méthode d'enregistrement de la fonction respiratoire	
2) mode d'exercice	
3) dosage des catécholamines	
B - Discussion des résultats	64
1) la réponse à l'exercice de la fonction respiratoire	
2) l'excrétion urinaire des catécholamines	
3) l'acide lactique	
4) la protection par le cromoglycate	
C - Hypothèses pathogéniques	81
1) rôle du sympathique bêta	
. β bloquant	
. β sympathomimétiques	
2) rôle du sympathique alpha	
. α bloquant	
. catécholamines	
3) le système parasympathique	
. acétylcholine	
. atropine et parasympathicolytiques	
4) de nombreux facteurs :	
. hyperventilation	
. hypocapnie	
. hypoxie	
. acidose - acide lactique	
. irritants	
5) libération d'une substance bronchoconstrictive	
. histamine	
. prostaglandines	
6) les thérapeutiques proposées dans l'asthme d'exercice	

CONCLUSIONS	104
-------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	106
---------------	-----

- I - INTRODUCTION

Avant d'envisager l'asthme d'exercice, qui est le sujet de ce travail, nous reviendrons sur la définition de l'asthme.

A - Asthme - définition

BOUTIN (C.) et coll. (EMC - 1967) définissent l'asthme comme un "syndrome fait de paroxysmes spontanés de dyspnée bronchique sibilante, ces crises dyspnéiques survenant le plus souvent le soir et la nuit ; par "spontanée" nous voulons souligner que la dyspnée de l'asthmatique survient en dehors de tout effort : l'asthmatique est souvent au repos complet, assis dans son fauteuil ou au lit quand sa crise sibilante survient".

Bien d'autres auteurs insistent sur le caractère paroxystique, variable et surtout spontané de la dyspnée de l'asthmatique (PERRIN-FAYOLLE, 1977 ; CHARPIN, 1974).

Cette définition de l'asthme nous semble trop limitative puisque, comme nous le verrons, l'exercice peut être un facteur étiologique de l'asthme, et nous préférons donc la définition de MENEELY et coll. (1962), CORPE et coll. (1965) :

} L'asthme est une maladie caractérisée par une augmentation de la réactivité trachéo-bronchique à divers stimulus et se traduisant par une obstruction diffuse des voies aériennes, modifiée soit spontanément soit sous l'effet d'un traitement.

B - Le rôle de l'exercice

L'exercice peut donc être considéré comme un stimulus particulier de l'arbre trachéo-bronchique hyper réactif chez l'asthmatique :

- stimulus unique dans de rares cas, chez des patients qui feraient des crises d'asthme uniquement après l'exercice ;
- le plus souvent facteur supplémentaire de provocation.

C - Définition de l'asthme d'exercice

L'asthme d'exercice est donc une forme étiologique particulière de la maladie asthmatique.

C'est une dyspnée bronchique sibilante (qui a tous les caractères cliniques et spirométriques de l'asthme), qui est provoquée par un exercice, qui est réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement.

Nous préférons la dénomination "asthme d'exercice" plus classique et qui rend plus compte de la dénomination "exercise induced asthma" des anglo-saxons, aux autres dénominations : - asthme d'effort,

- asthme induit par l'exercice,

et c'est cette appellation d'"asthme d'exercice" (A.E.) que nous utiliserons tout au long de notre étude.

Comme nous le verrons, cet asthme d'exercice a certaines particularités que nous essayerons de préciser.

La dénomination "bronchospasme post exercice" nous semble également utile, nous l'utiliserons parfois ; elle rend assez bien compte du symptôme, ou plutôt du mécanisme (le bronchospasme) induit par l'exercice.

L'appellation "asthme d'effort" est par ailleurs impropre puisqu'en physiologie on réserve le terme d'effort à la contraction musculaire effectuée à glotte fermée, ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

Dans un premier temps, nous envisagerons un rappel pathogénique du bronchospasme afin de permettre une meilleure compréhension de la question.

Nous envisagerons ensuite l'historique et l'intérêt de la question, cet asthme d'exercice ayant été jusqu'à ces dernières années étudié par les anglo-saxons et commençant à faire l'objet de publications en langue française.

Nous présenterons ensuite les résultats de nos travaux personnels réalisés dans le service du Professeur KALB et au

laboratoire d'exploration fonctionnelle du Professeur FLANDROIS.

Une quatrième partie sera une discussion :

- discussion de nos méthodes d'études du sujet,
- discussion de nos résultats,
- surtout revue générale des hypothèses pathogéniques de l'A.E. pour essayer d'en comprendre le mécanisme.

Enfin, nous terminerons par une étude des différentes possibilités de traitement de l'A.E.

- II - RAPPEL PATHOGENIQUE DU BRONCHOSPASME

Dans l'obstruction bronchique responsable de la crise d'asthme, le bronchospasme joue un rôle essentiel et, s'il est aggravé par un oedème de la muqueuse et une hyper-sécrétion, il est admis actuellement que c'est au niveau de la bronchomotricité que se situe le problème pathogénique essentiel de la maladie asthmatique.

Le muscle bronchique est sollicité chez le sujet normal par plusieurs systèmes capables d'induire une broncho-constriction ou une bronchodilatation :

- le système nerveux neurovégétatif sympathique et parasympathique,
- les médiateurs de la réaction allergique,
- les prostaglandines.

A - Rôle du système nerveux neurovégétatif

Nous nous rapporterons aux publications de GUERIN et KALB (1976), GERMOUTY (1974), GAYARD et coll. (1972), et au schéma de GAYARD (GAYARD et coll., 1973). (Figure 1).

→ 1 - Rôle du système parasympathique : Cf figure 2

Le système parasympathique, par l'intermédiaire de l'acétylcholine, exerce sur le muscle bronchique une action broncho-constrictive permanente. L'inhibition de l'action parasympathique par vagotomie ou par l'atropine, entraîne en effet une bronchodilatation.

Ce système est réglé par un mécanisme de boucles réflexes à partir de mécano-récepteurs broncho-pulmonaires : un groupe de récepteurs sensibles à la distension va freiner l'action permanente du système parasympathique lors de l'inspiration entraînant ainsi une bronchodilatation ; un autre groupe est sensible aux irritants (fumées, poussières, etc..) et renforce alors le tonus vagal broncho-constricteur ce qui facilite le rôle expulsif de la toux.

MEDIATEURS DE
LA REACTION ALLERGIQUE

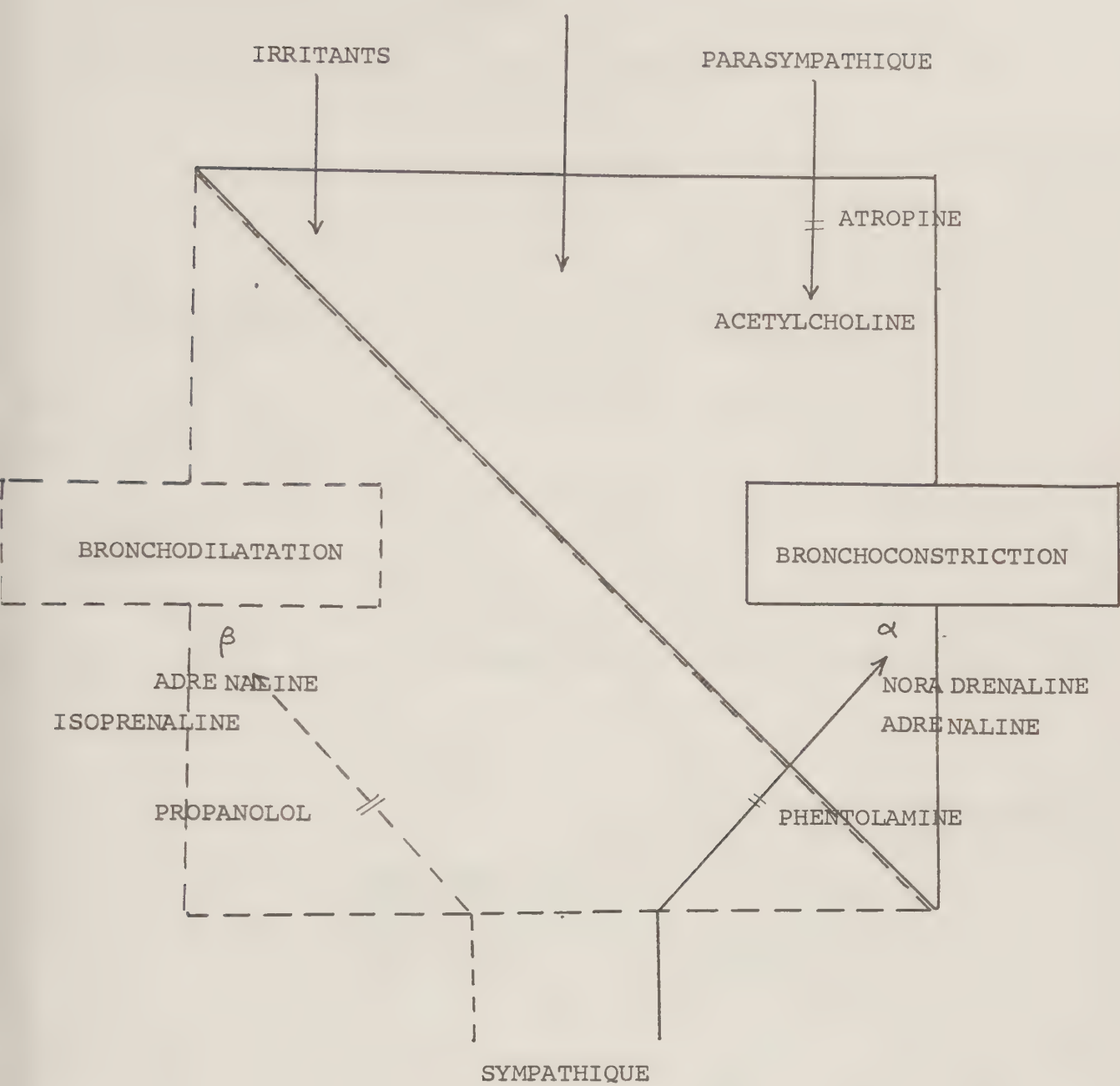


FIGURE 1

LES COMPOSANTES DU TONUS BRONCHIQUE

(D'après GAYRARD 1973)

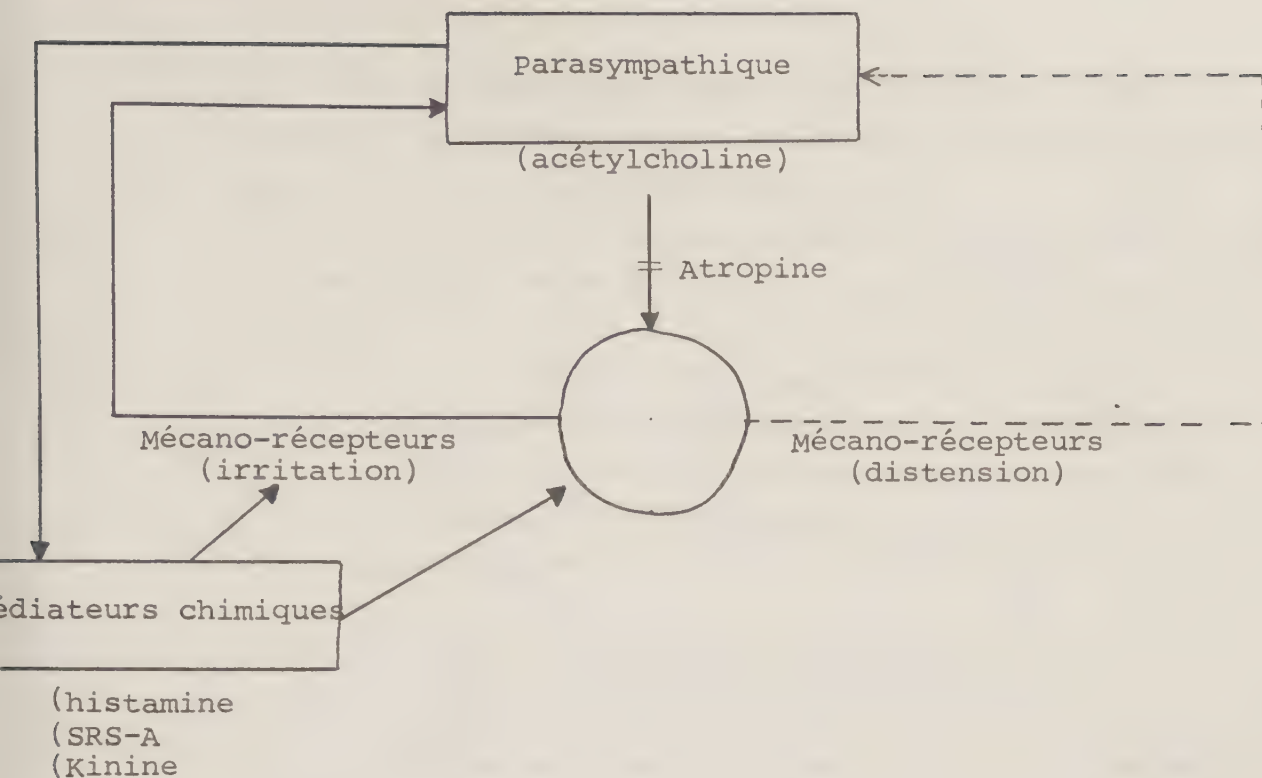


FIGURE 2 : Rôle du système parasympathique (D'après GUERIN et KALB, 1976)

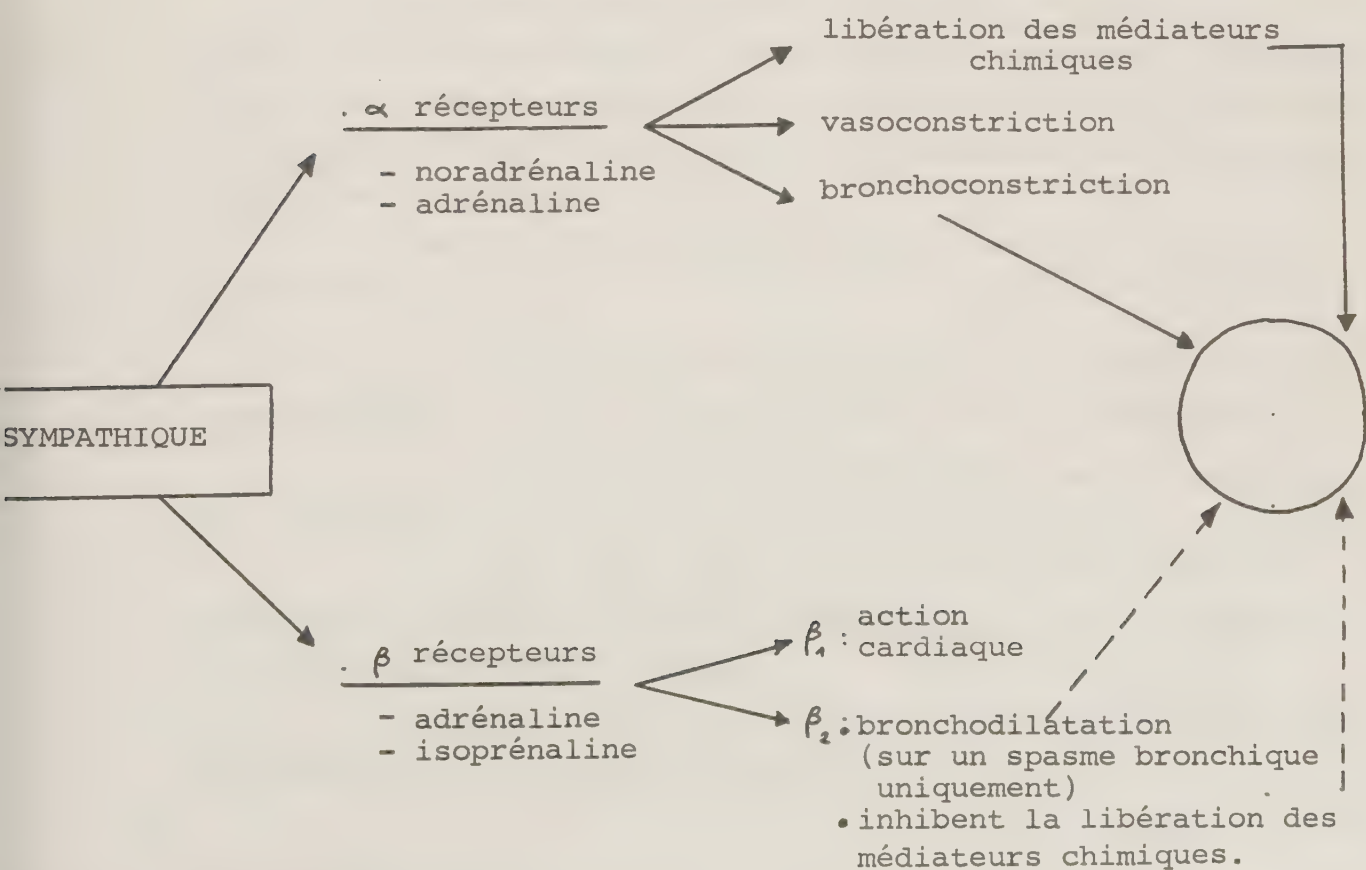


FIGURE 3 : Rôle du système sympathique (d'après GUERIN et KALB, 1976)

Le système parasympathique intervient aussi en facilitant la libération des médiateurs chimiques bronchoconstricteurs par les mastocytes.

L'action du système parasympathique est donc essentiellement bronchoconstrictive et permet d'expliquer dans l'asthme :

- l'hypersensibilité aux produits irritants,
- l'action bronchodilatatrice de l'atropine,
- les relations possibles entre l'asthme et la dystonie neurovégétative,
- l'hypersensibilité à l'acétylcholine.

—→ 2- Rôle du système sympathique Cf figure 3

On sait depuis AHLQUIST qu'il existe plusieurs types de récepteurs dans le système sympathique permettant d'expliquer les effets multiples et parfois opposés obtenus par la stimulation du système sympathique, l'administration d'adrénaline ou de noradrénaline.

On distingue en effet :

- les récepteurs alpha stimulés par l'adrénaline et surtout la noradrénaline : ces récepteurs possèdent surtout un effet vasculaire vasoconstricteur mais ils ont aussi une action bronchoconstrictive et facilitent la libération des médiateurs chimiques pulmonaires.

Ceci explique l'action bronchoconstrictive de la noradrénaline.

- les récepteurs bêta stimulés par l'adrénaline et l'isoprénaline. On les divise en deux sortes de récepteurs :

. β 1 qui ont une action sur le muscle cardiaque (tachycardie) et sur les vaisseaux (vasodilatation),

. β 2 qui agissent électivement sur le muscle bronchique entraînant une bronchodilatation, mais uniquement si celui-ci présente un spasme.

D'autre part, ces récepteurs inhibent la libération des médiateurs chimiques pulmonaires.

L'action du système sympathique sur la bronchomotricité est donc double :

- . broncho-constriction par les récepteurs alpha,
- . broncho-dilatation par les récepteurs bêta.

Dans l'asthme, on a incriminé un déficit congénital ou acquis du système β bronchodilatateur ; mais ce mécanisme s'il existe, n'est sûrement pas le seul car la plupart des asthmatiques sont aggravés par les médicaments β bloquants, ce qui témoigne bien d'une persistance de l'activité du système β bronchodilatateur.

B - Les médiateurs de la réaction allergique

- L'épithélium bronchique comporte des cellules, les mastocytes, capables de sécréter des médiateurs chimiques agissant sur le muscle bronchique.

- . l'Histamine sécrétée par les granulations des mastocytes et par les polynucléaires basophiles.

Elle entraîne un bronchospasme par action directe sur la musculature bronchique mais aussi par stimulation du système parasympathique en agissant sur les mécano-récepteurs.

Elle aggrave ce spasme par une vasodilatation locale, entraînant un oedème.

Cependant, elle n'agit pas seule comme le montre le peu d'efficacité des anti-histaminiques dans le traitement de la crise d'asthme.

D'autres produits ont été isolés.

- . la S.R.S.A. (Slow Reactive Substance of Anaphylaxis) libérée aussi par les mastocytes.

Elle possède une propriété bronchoconstrictive prolongée.

- . la Serotonine est également bronchoconstrictive sur l'ensemble de l'arbre bronchique.

. certaines kinines paraissent aussi avoir une action.

- Le mécanisme de libération de ces produits par les mastocytes se fait en plusieurs temps.

• l'inhalation d'un pneumallergène entraîne une production d'anticorps spécifiques : des reaginines ou immunoglobulines E (Ig E).

Ces Ig E sont secrétées par des plasmocytes présents dans le tractus respiratoire (également dans la sphère ORL et le tractus gastro-intestinal).

La molécule d'Ig E possède deux chaînes légères kappa ou lambda, de PM = 25 000, communes à toutes les immunoglobulines, et, éléments caractéristiques, deux chaînes lourdes epsilon de PM = 75 000. Le PM total est de l'ordre de 200 000.

• l'Ig E se fixe sur les mastocytes par le fragment Fc (contrairement aux autres immunoglobulines).

• la libération de substances pharmacologiquement actives se produit en deux stades (fig. 4) :

* premier stade : les fragments Fab de l'Ig E sensibilisant le mastocyte entrent en contact avec l'antigène, ce qui, en présence de l'ion Mg ++, provoque l'activation de la cellule avec chute de l'AMP cyclique. Le calcium ne joue aucun rôle à ce moment-là.

* deuxième stade : en présence de l'ion Ca ++ et avec utilisation du glucose se produit la libération d'histamine, de S.R.S.A., du P.A.F. (platelet activating factor) et de l'eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis.

- Divers facteurs agissent au niveau de la dégranulation des mastocytes (fig. 5) par l'intermédiaire du système AMP cyclique (GAYRARD et coll. 1972 ; KOOPMAN et coll. 1970).

L'adénosine monophosphate cyclique (AMP cyclique) est un composé intracellulaire responsable du relâchement de la fibre musculaire.

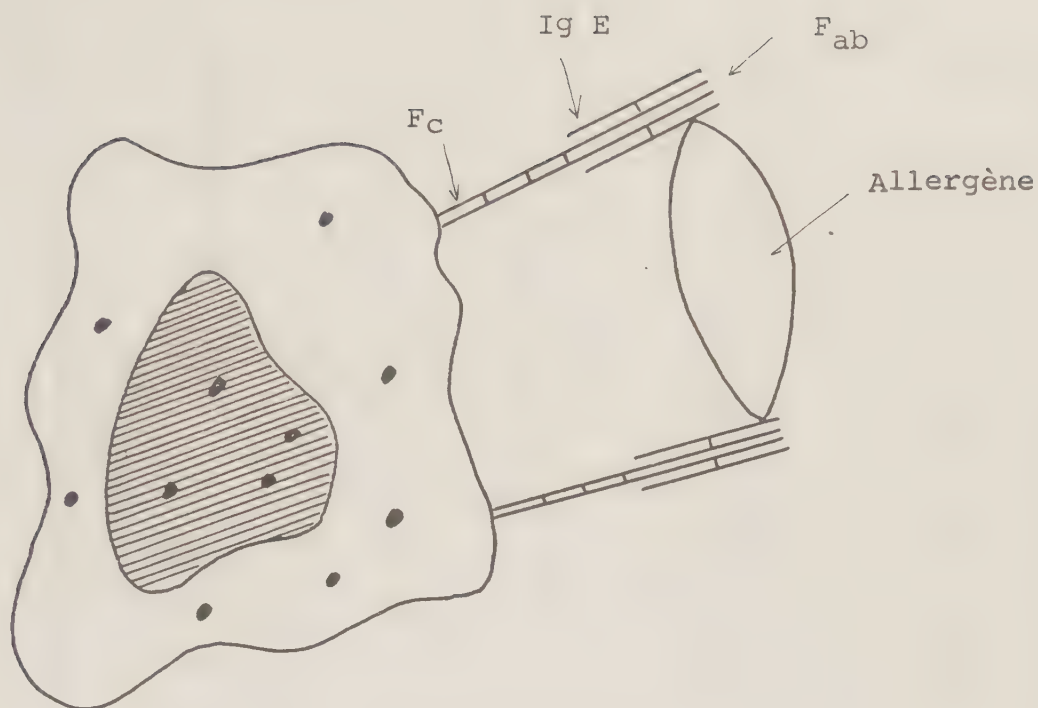


FIGURE 4

Mode de liaison aux cellules cibles de l'Ig E
(emprunté à PETITHORY et coll. 1976)

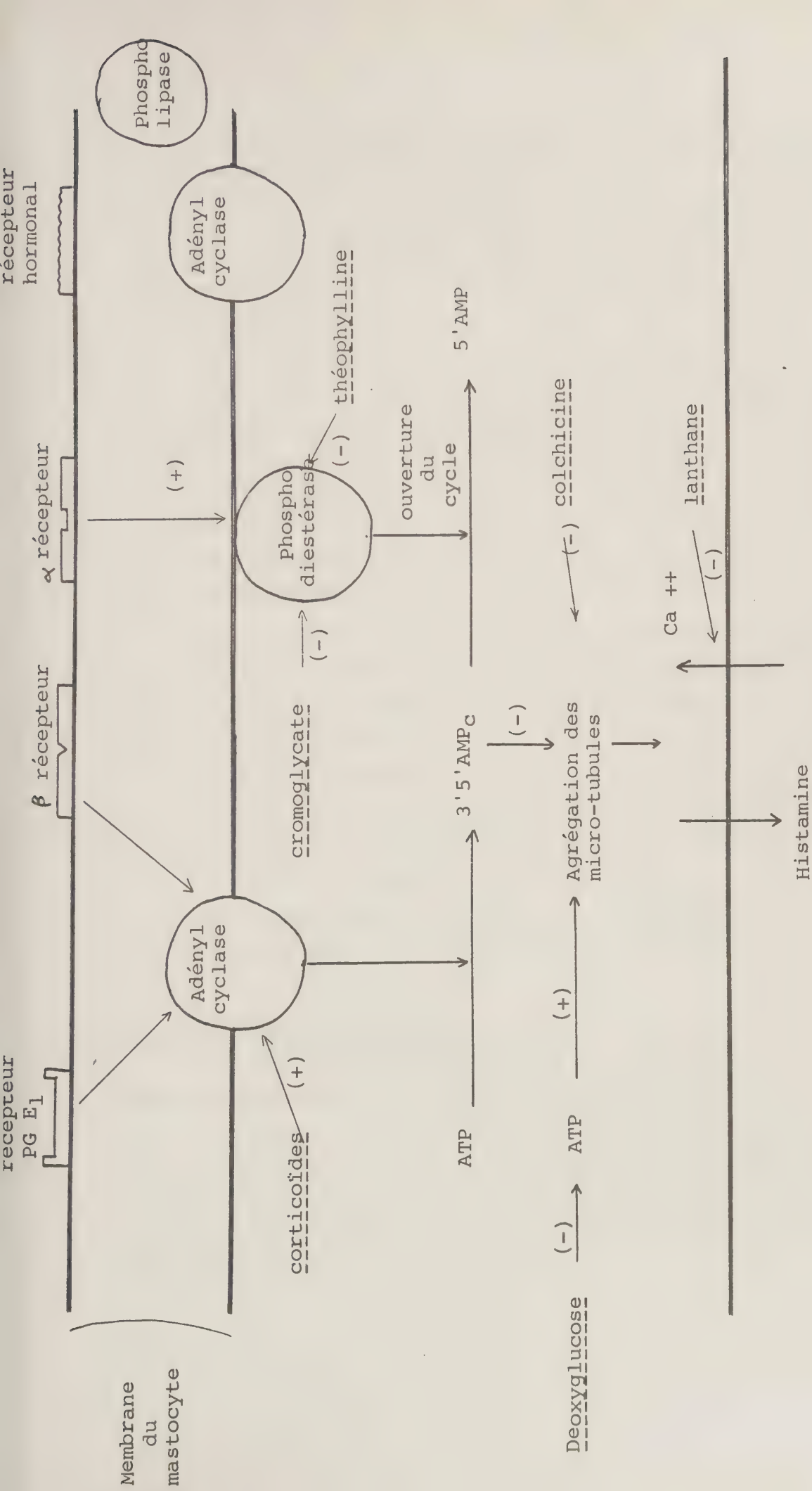


FIGURE 5 : schéma de libération de l'Histamine par les mastocytes.

C'est également un inhibiteur du relâchement des médiateurs de la réaction allergique (histamine - S.R.S.A.).

L'AMP est dérivée de l'ATP sous l'action enzymatique de l'adénylcyclase (hormone membranaire assimilée par certains aux bêta récepteurs) ; elle est inactivée par une autre enzyme : la phosphodiesterase.

Ainsi :

- . les bêta stimulants adrénergiques (naturels ou pharmacologiques) sont bronchodilatateurs par l'augmentation du stock d'AMP cyclique qu'ils produisent,
 - . les corticoïdes agissent en facilitant l'action des bêta stimulants,
 - . les dérivés xanthiques (phyllines) agissent en inhibant la dégradation d'AMP cyclique,
 - . les alpha stimulants (éphédrine, adrénaline entrant en action après un bêta blocage) déprimerait le taux intracellulaire d'AMP cyclique et favoriseraient la libération des médiateurs,
 - . les prostaglandines, PG E₁, stimuleraient la production d'AMP cyclique, ce qui explique leur effet bronchodilatateur (LICHTENSTEIN et DE BERNARDO, 1971).
- Nous y reviendrons.
- . le cromoglycate agirait par l'intermédiaire de la phosphodiesterase.

C - Rôle des prostaglandines

Les prostaglandines (PG) sont des acides gras naturels doués de puissantes activités biologiques.

Parmi les nombreux types connus, trois séries sont particulièrement importantes : deux d'entre elles sont métabolisées par le poumon (PG des séries E et F) alors que l'autre (PG A) échappe à la dégradation pulmonaire et se comporte comme une hormone circulante.

L'intervention du poumon dans la synthèse et la dégradation de certaines prostaglandines (PG E et PG F), la mise en évidence de la libération de ces mêmes prostaglandines au cours des réactions d'hypersensibilité immédiate, la puissante action de PG E₁ et PG F₂ alpha sur la bronchomotricité, sont autant de constatations qui ont conduit à poser la question du rôle de ces acides gras dans la maladie asthmatique.

—————> 1 - Les prostaglandines interviennent dans les phénomènes d'hypersensibilité immédiate.

PG E₁ et PG E₂ inhibent la libération d'histamine par les cellules des sujets allergiques et ceci par l'intermédiaire de l'activation de l'adényl cyclase (ce qui augmente la quantité intracellulaire d'AMP cyclique et empêche la dégranulation).

L'intervention d'un deuxième nucléotide, le guanosine 3'5' cyclique monophosphate (GMP cyclique), médiateur de processus intracellulaires opposés à ceux liés à l'AMP cyclique, et sur lequel agiraient les PG F, vient compliquer les théories actuelles (PERRIN, 1977 ; SHOW et MOSER 1975).

—————> 2 - Les prostaglandines interviennent sur la bronchomotricité.

Les études ont surtout porté sur PG E₁ et PG E₂ d'une part et sur PG F₂ alpha d'autre part, qui sont les plus importantes à la fois quantitativement et qualitativement.

. PG E₁ chez le cobaye a un effet bronchodilatateur 10 à 100 fois plus important que l'isoprénaline lorsque l'administration est faite par aérosol.

CUTHBERT (1969) a étudié l'action d'aérosols de PG E₁ sur des volontaires sains et chez des asthmatiques. Il a montré que chez le sujet normal il n'y avait pas d'action bronchodilatatrice, mais que chez l'asthmatique (dans 5 cas sur 6 malades étudiés) il y avait une bronchodilatation comparable en degré et en durée à celle obtenue par l'isoprénaline.

. A l'inverse des PG E, les PG F₂ alpha ont un effet bronchoconstricteur.

OREHEK et GRIMAUD (1977) montrent que l'inhalation de prostaglandines F₂ alpha entraîne un bronchospasme à maximum retardé (10ième minute), de durée prolongée, réversible par bêta stimulant adrénergique (SALBUTAMOL), mais empêché par l'administration préalable d'un anticholinergique de synthèse.

Ceci suggère que le système parasympathique intervient dans le bronchospasme provoqué par PG F₂ alpha.

La réponse bronchomotrice pour PG F₂ alpha chez l'asthmatique est beaucoup plus importante que pour l'acétylcholine (ALINESCUR et coll., 1976).

On peut donc supposer qu'il existe un excès de PG F₂ alpha aux dépens de PG E₁ ou PG E₂, mais le phénomène est en fait plus complexe et non encore entièrement élucidé.

Dans le cas de l'asthme à l'aspirine, l'intervention des prostaglandines paraît indiscutable (VANE, 1971), l'aspirine inhibant la synthèse de PG E₂ et de PG F₂ alpha. (ce mécanisme n'est pas parfaitement éclairci puisqu'il y a action sur deux types de prostaglandines d'effet opposé !).

On voit là l'intérêt de ces substances sur le plan théorique et thérapeutique.

—————→ 3 - Les prostaglandines interviennent enfin au niveau de la neuro transmission adrénergique, y constituant un système de régulation.

Ce rappel pathogénique, volontairement un peu étoffé, nous sera utile lorsque nous envisagerons le problème de l'asthme d'exercice et nous permet de mieux comprendre les différents axes de recherche sur ce sujet.

- III - HISTORIQUE ET INTERET DE LA QUESTION

A - Historique

L'association entre l'exercice et l'asthme a été reconnue depuis la fin du 17ième siècle, en Angleterre.

WILLIS (1679) est le premier qui considère que "un violent mouvement du corps" peut provoquer une crise d'asthme.

FLOYER (1698), dans son traité sur l'asthme, non seulement reconnaît la place de l'exercice, mais note la variabilité des réponses en fonction du mode d'exercice.

Le problème est un peu oublié jusqu'à SALTER (1868) qui note une réponse positive à l'exercice chez 54 des 223 malades testés.

On incrimine alors l'augmentation du volume sanguin dans les poumons occasionnée par l'exercice.

HERXHEIMER (1946) est sans doute le premier à étudier l'asthme d'exercice de façon précise : il incrimine l'hyperventilation dans la chute de la capacité vitale qui suit l'exercice.

A cette époque, une série d'observations contradictoires furent publiées, montrant que l'exercice entraîne en fait une diminution de la résistance aérienne (bronchodilatation) : il est bien connu que ces résultats dépendent du type d'exercice (bref ou long), et de l'instant où sont explorés les sujets (pendant l'exercice ou après).

Le premier à rapporter ces variations au cours de l'exercice fut JONES (1962), qui montre qu'un exercice (course à pied) bref (2 minutes) entraîne une augmentation du VEMS (bronchodilatation), alors qu'un exercice prolongé (8-12 minutes) entraîne une chute du VEMS après la fin de l'exercice.

Le même auteur montre que lors d'un exercice prolongé, le VEMS est augmenté pendant l'exercice et immédiatement après la fin de l'exercice. La chute du VEMS commence entre 1 et 5 minutes après la fin de l'exercice.

C'est à cette époque que l'intérêt de l'exercice dans

l'asthme pris toute son importance, aussi bien pour des études pathogéniques ou de thérapeutique.

C'est d'abord l'acidose lactique (JONES et coll. 1972 ; CHAN-YEUNG et coll. 1971 ; BARBORIAK et coll. 1973) qui est incriminée.

Puis, l'on s'intéresse au rôle de l'hyperventilation dans ce bronchospasme (HERXHEIMER, 1972 ; CHAN-YEUNG, 1971).

L'hypocapnie entraînée par l'exercice est mise en cause (HERXHEIMER, 1972 ; VASSALO et coll. 1972 ; Mc NEILL et coll. 1963).

C'est ensuite l'utilisation de diverses thérapeutiques dans l'asthme d'exercice qui ouvrira d'autres horizons :

- les sympathomimétiques (POPPIUS et SALORINNE, 1973 ; CHAN-YEUNG et coll. 1971 ; GODFREY et KÖNIG, 1976), l'atropine et autres vagolytiques (TINKELMAN et coll. 1976 ; KIVILOOG, 1973 ; CHAN-YEUNG, 1977), les corticoïdes (GODFREY et KÖNIG, 1976) qui semblent sans effet dans cette forme particulière d'asthme ;

- les alpha-bloquants (SEALE et coll. 1976 ; PATEL et coll. 1976) ;

- les antihistaminiques (ZIELINSKI et CHODOSOWSKA, 1977 ; GRANERUS et coll. 1971) ;

- le cromoglycate disodique (POPPIUS et coll. 1970 ; SILVERMAN et coll. 1972 ; GODFREY, 1970 ; MORTON et coll. 1973)

sont tour à tour essayés dans la prévention de l'asthme d'exercice.

- les prostaglandines commencent à être étudiées dans l'asthme d'exercice (FIELD et coll. 1976 ; ANDERSON et coll. 1976).

En France et dans les pays de langue française, les études sur ce sujet sont très récentes et l'on peut dire qu'il s'agit d'une forme d'asthme très longtemps non reconnue.

Le premier qui parle de cette entité est JACQUELIN (JACQUELIN et coll. 1962) mais on a l'impression qu'il ne s'agit pas du même sujet, cet auteur décrivant en fait l'emphysème classique comme un "asthme à dyspnée d'effort exclusive".

Cette entité est mieux reconnue par les pédiatres (CHAPTAL et coll. 1963), mais aussi par les médecins militaires (SOUQUET et coll. 1964) ; ces derniers notent alors l'existence d'une forme particulière, certains sujets présentant des crises d'asthme exclusivement à l'exercice : nous y reviendrons.

Les travaux récents sont ceux de :

- VINIAKER et coll. (1976) - Etude chez 14 asthmatiques ;
- OREHEK et coll. (1975) - Etude chez 75 asthmatiques soumis à un exercice sur tapis roulant ;
- MARCELLE et coll. (1972) - Rôle du système sympathique et étude portant sur les catécholamines ;
- STANESCU (1973) ;
- RUFIN et coll. (1972) - Etude chez 30 enfants asthmatiques lors d'une course libre ;
- GRILLIAT et coll. (1977) - Chez 76 asthmatiques, épreuve d'exercice sur cycle.

B - Intérêt de la question

Le rôle de l'exercice dans l'apparition d'un broncho-spasme est intéressant à étudier sur de nombreux points.

En clinique, chez l'asthmatique, et particulièrement chez l'enfant, nous verrons que l'asthme d'exercice est très fréquent, pouvant être reproduit chez un enfant sur deux environ, cette fréquence étant discrètement inférieure chez l'adulte.

Ainsi, après un exercice d'une certaine durée, d'une certaine intensité, environ un asthmatique sur deux fait une crise d'asthme, et ceci risque d'avoir une incidence extrêmement importante chez ces malades, en particulier chez les enfants auxquels on ne peut que conseiller la pratique du sport pour un développement harmonieux.

La connaissance de cet asthme d'exercice est d'autant plus importante :

- que l'on connaît actuellement des possibilités de traitement très efficace de l'asthme d'exercice,
- que l'on sait que certains sports (la natation en

particulier) sont moins "asthmogéniques" ; pour se convaincre de ce fait, il n'y a qu'à se souvenir de la médaille d'or rapportée par un asthmatique en natation aux dernières olympiades (et perdue du fait du contrôle anti-dopping !!) (FITCH et GODFREY, 1976).

La reproduction au laboratoire est intéressante à plusieurs points de vue :

- chez l'asthmatique ancien, il peut être difficile de distinguer au simple interrogatoire l'asthme d'exercice qui correspondra à un bronchospasme quantifiable, de la dyspnée révélatrice d'une insuffisance ventilatoire droite secondaire à l'asthme vieilli ou d'une insuffisance ventriculaire gauche relevant d'une autre cause et majorée par l'exercice.

On conçoit que cette différenciation est d'une extrême importance sur le plan pronostique et thérapeutique.

- l'épreuve d'exercice peut aider à étiqueter la dyspnée d'effort de certains sujets exempts d'affection cardiaque ou pulmonaire.

Ainsi, nous avons dans notre série des sujets qui n'ont qu'un authentique asthme d'exercice et ne présentent des crises d'asthme qu'au décours d'un exercice : la thérapeutique est possible, mais il importe d'en avoir affirmé le diagnostic.

- chez l'asthmatique connu, l'épreuve d'exercice peut servir de test de provocation (au même titre que le classique test à l'acétylcholine), mais cette épreuve présente l'avantage d'être très physiologique et de permettre la vérification de l'efficacité d'une thérapeutique (SILVERMAN et coll., 1972).

- enfin, l'épreuve d'exercice chez l'asthmatique est une technique d'étude du bronchospasme, de sa pathogénie et de son traitement, très commode actuellement ; c'est un moyen d'obtenir une meilleure connaissance de l'asthme et de sa physiopathologie.

Notre étude personnelle a été réalisée dans le service du Professeur KALB et au laboratoire d'exploration fonctionnelle respiratoire du Professeur FLANDROIS.

Nous avons "testé" 50 asthmatiques en leur faisant réaliser un exercice sur bicyclette ergométrique.

L'étude de la fonction respiratoire s'est faite par la détermination du débit instantané à divers instants de l'expiration forcée, méthode plus sensible que la détermination du VEMS (volume expiratoire maximum en une seconde).

Nous avons dosé les catécholamines urinaires avant et après exercice.

Enfin, chez les sujets présentant effectivement un asthme d'exercice, une seconde épreuve a été réalisée, quand ceci était possible, avec du Cromoglycate de sodium (LOMUDAL R) en aspiration buccale comme traitement préventif.

Une épreuve identique a été effectuée chez 12 témoins indemnes d'affection cardio-respiratoire.

- IV - EXPERIMENTATION PERSONNELLE

A - Choix des sujets

1 - L'étude a porté sur 50 asthmatiques non sélectionnés, hospitalisés ou non lors de l'épreuve, indemnes d'antécédents cardio-vasculaires, susceptibles de pouvoir réaliser un exercice conséquent.

Les malades n'ont pas eu de traitement pendant les 12 heures précédant l'exercice.

Nous rassemblons dans un tableau les données concernant nos asthmatiques (tableau I).

. Age : 13 à 65 ans (moyenne : 32 ans)

. Sexe : 24 hommes - 26 femmes

. Cliniquement :

- détermination du type d'asthme selon une classification dérivée de celle de CHARPIN (OREHEK et coll. 1975) :

type Ia moins d'une crise par mois,

Ib environ une crise par mois,

Ic environ une crise par semaine,

Id environ une crise par jour,

type II dyspnée continue,

type III asthme "intriqué".

- notion au simple interrogatoire d'asthme d'exercice ou non :

chez 33 sujets chez lesquels nous avons fait préciser ce point, 25 racontent une histoire d'asthme d'exercice;

chez ces 25 sujets, seulement 15 ont une épreuve d'exercice positive au laboratoire.

. spirométrie simple (par la détermination au préalable du classique VEMS et coefficient de Tiffeneau (VEMS/CV), en se rapportant aux tables de la CECA donnant donc les valeurs

minimales pour un sujet donné).

37 : spirométrie normale

11 : discret syndrome obstructif

2 : discret syndrome restrictif

. précisions concernant le terrain atopique de
nos sujets basées sur :

* les tests cutanés :

Il a été réalisé chez certains asthmatiques une batterie de tests par intradermo-réaction, utilisant des allergènes variés.

En fonction de l'interrogatoire, peuvent être testés :

- pneumallergènes groupe A₁
mélange standard
poussière domestique ; plumes mélangées ; poils de chien ;
crins et pellicules de cheval ; fourrure de chat ...
- pneumallergènes groupe A₂
mélange standard
fourrure de lapin ; laine de mouton ; poils de chèvre ...
- allergènes non classifiés groupe A_{II}
tabac ; levure de cuisine ; champignons de Paris
- pollens
mélange standard groupe A₁₂
(groupe B₁ à B₃)
- allergènes professionnels
sciure de bois ; ciment ; poussières de caoutchouc, d'emballage ;
poussières végétales ; gommes ; textiles ; mélange fleurs ;
- moisissures
mélange standard groupe A₁₃
candida allicans ;
dermaphagoïdes.

Réponses classées en 3 groupes :

++ : plus de 2 tests positifs

+ : un seul test positif

0 : aucun test positif

* le taux des Ig E sériques quand celui-ci était déterminé.

Dosage radio-immunologique.

Résultat exprimé en unités/ml (une unité correspond à 2 ng).

Les valeurs maxima du sujet normal sont en moyenne à 300 u/ml.

. résultat du test à l'acétylcholine effectué au préalable et dans certains cas seulement : lorsque la scène clinique ou l'interrogatoire ne permettaient pas d'affirmer l'asthme.

Le critère de positivité du test à l'acétylcholine consiste en une bronchoconstriction dont la chute du VEMS est supérieure ou égale à 20 % ($\Delta \text{ VEMS} \geq 20 \%$).

. nous indiquons en outre :

* le dosage ou non des catécholamines urinaires, de l'acide lactique, le résultat de l'épreuve d'exercice et la protection ou non par le cromoglycate de sodium (quand test effectué).

2 - Les témoins

12 sujets témoins ont été testés. Ils étaient tous indemnes d'antécédents cardio-pulmonaires et en bonne santé lors de l'étude.

Moyenne d'âge : 23 ans.

TABLEAU I (a)

n°	NOM	SEXE	AGE	TYPE d'AE	AE d'interrogatoire	PIROMETRIE	ACETYL	TESTS CUTANES	Ig E	CATECHOL LACTIQUE	ACIDE LACTIQUE	Résultat éprouvé EXERCICE	CROMO- GLYCATÉ
1	DUR	F	27	AE isolée		N	- 4000				52	+	Protection
2	TAM	H	16	Id	OUI	N		++	3000			+	
3	BEN R	H	22	Ib		N	- 2500					+	
4	CLU	F	17	Ia		N				dosé		+	
5	MART	H	45	Ia	NON	N		++		dosé	42	+	Protection
6	BRU	F	29	Ib	OUI	N		++	136		42	+	Protection
7	FERH	F	28	Ib	OUI	restrictif moyen	- 4000	++	136	dosé	42	+	+ protégé
8	VERI	F	31	Ib	OUI	N	+ 4000	0	119	dosé	71	+	Protection
9	PAT	F	29	Ib	OUI	obstructif léger	+ 500	++		dosé	32	+	
10	SIM	F	46	Ic	OUI	N	+ 2000	++	57			+	
11	MEC	H	21	II	NON	obstructif		++		dosé	52.5	+	
12	RAT	H	46	II	NON	obstructif				dosé	68	+	non protégé
13	LAN	F	27	Ia	OUI	N						+	
14	CLU	F	36	Id	OUI	N	+ 1000	++		dosé		+	Protection
15	NIO	F	48	Id	OUI	N		++	715	dosé		+	Protection
16	MAS	H	24	Ic	OUI	N	+ 2000					+	
17	KHE	H	36	Ic	NON	N	+ 1000	++	627	dosé	59	+	
18	SOL	H	22	Ib	OUI	N	+ 1000	++	1487		48.6	+	Protection
19	LAL	F	34	Ic	OUI	N		++		dosé		+	Protection

TABLEAU I (b)

[illegible]

TABIEAU I (c)

41	JAC	H	17	Id	OUI	N	+ 2000	+	+	114	dosé	37	(-)	
42	CAN	F	33	Ic	NON	N	+ 1000	+	+				(-)	
43	AND	F	46	Ic		restrictif léger	+ 3000				dosé		(-)	
44	GER	H	26	II		obstructif	+ 1000				dosé	49	(-)	
45	PAP	F	15	Ia		N	+ 4000				dosé	45	(-)	
46	VERR	H	17	Ib		N							(-)	
47	MEH	H	35	Ib		N							(-)	
48	VID	H	31	Ia		N					dosé		+	non protégé
49	KIL	F	13	AE isolée		N		+	+				+	
50	GEN	H	20	Ib	OUI	N		+	+				(-)	

B - Dispositifs de mesure

→ 1 - Méthode d'enregistrement de la fonction respiratoire

a) les paramètres enregistrés

- les volumes : la capacité vitale (CV)
- le débit instantané à divers instants de l'expiration forcée.

Le débit ventilatoire instantané s'exprime en litres par seconde et se mesure à l'aide d'un pneumotachographe. Il s'agit d'un tube rigide que l'on place au niveau de la bouche, au travers duquel l'air ventilé circule. Ce tube est conçu de façon telle que l'air ne peut circuler qu'en régime laminaire avec une résistance à l'écoulement constante (cf figure 1).

Son principe repose sur la loi de Poiseuille selon laquelle le débit instantané dans un tube est proportionnel à la résistance à l'écoulement du fluide ; comme celle-ci ne change pas, le débit varie uniquement avec la différence de pression :

$$\dot{V} = K \times \Delta P$$

L'intérieur de l'appareil est constitué d'une grille fine ou d'un système de fins canaux qui assurent un écoulement gazeux laminaire sous résistance faible et constante. Deux canalisations latérales sont reliées à un manomètre différentiel ce qui permet de contrôler en permanence la différence de pression entre l'entrée et la sortie de l'appareil.

L'enregistrement obtenu est un pneumotachogramme. Il varie périodiquement autour d'une valeur nulle correspondant aux moments de fin d'inspiration ou de fin d'expiration quand le débit est nul.

Le débit instantané peut être connu pour chaque instant du cycle : il correspond alors à la dénivellation qui est alors observée. Le débit instantané maximal correspond à la déflexion maximale du tracé. Lors de l'inspiration calme, il s'élève à environ 0.5 l/seconde. Lors de l'expiration, il est légèrement plus bas.

Les débits instantanés ont été calculés lors d'une expiration forcée ; ce sont :

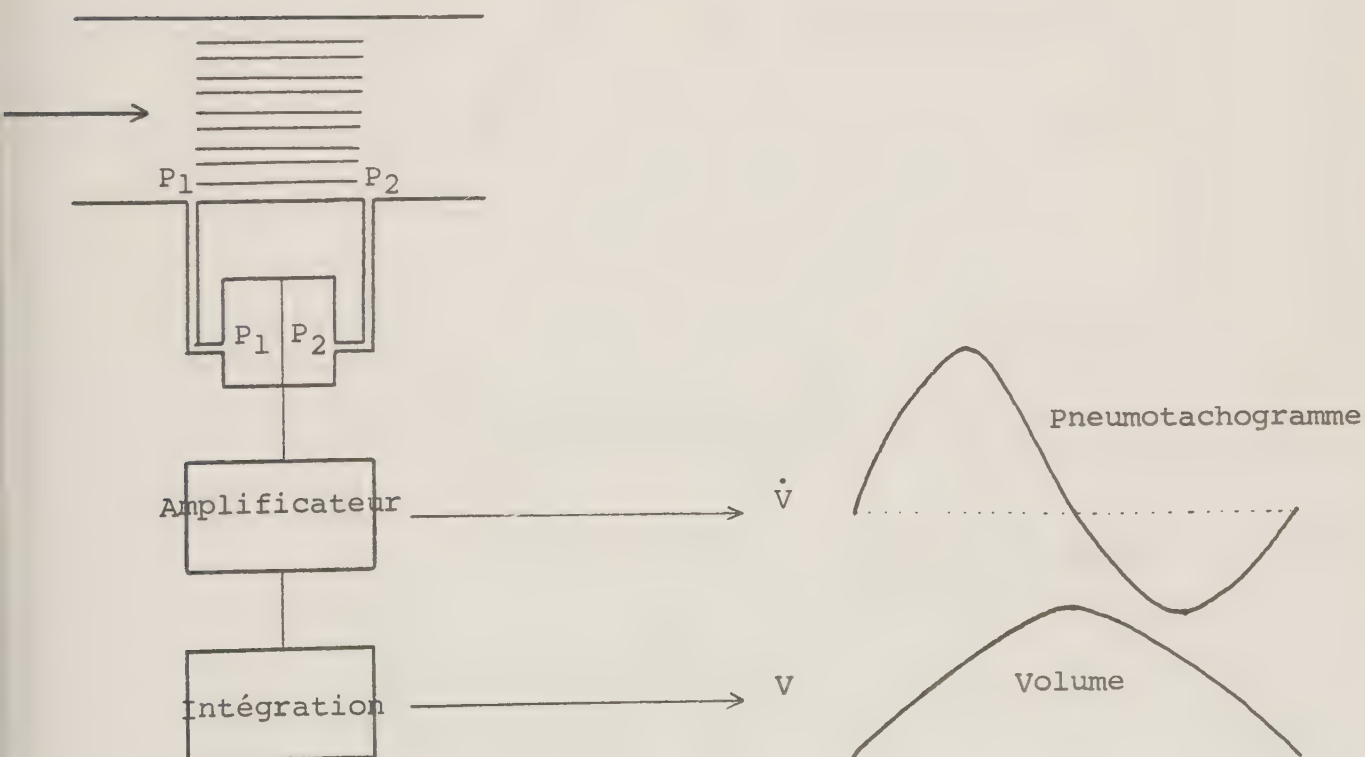
. le débit expiratoire de pointe ou "peak flow rate" (PFR) des anglosaxons, qui correspond à la déflexion maximale du tracé lors d'une expiration forcée.

C'est l'appellation PFR que nous utiliserons ; certains auteurs français utilisent l'appellation DEP (débit expiratoire de pointe) ;

. le débit à 50 % de la capacité vitale ($\dot{V}$ 50 % CV) ;
. le débit à 25 % de la capacité vitale ($\dot{V}$ 25 % CV)
qui correspond donc à la fin de l'expiration forcée.

FIGURE 1

Schéma d'un pneumotachographe de type Fleisch
emprunté à FLANDROIS et coll.(1976)



Les variations de volume correspondantes sont obtenues par intégration du tracé du débit instantané.

b) l'appareil utilisé est donc un pneumotachographe.

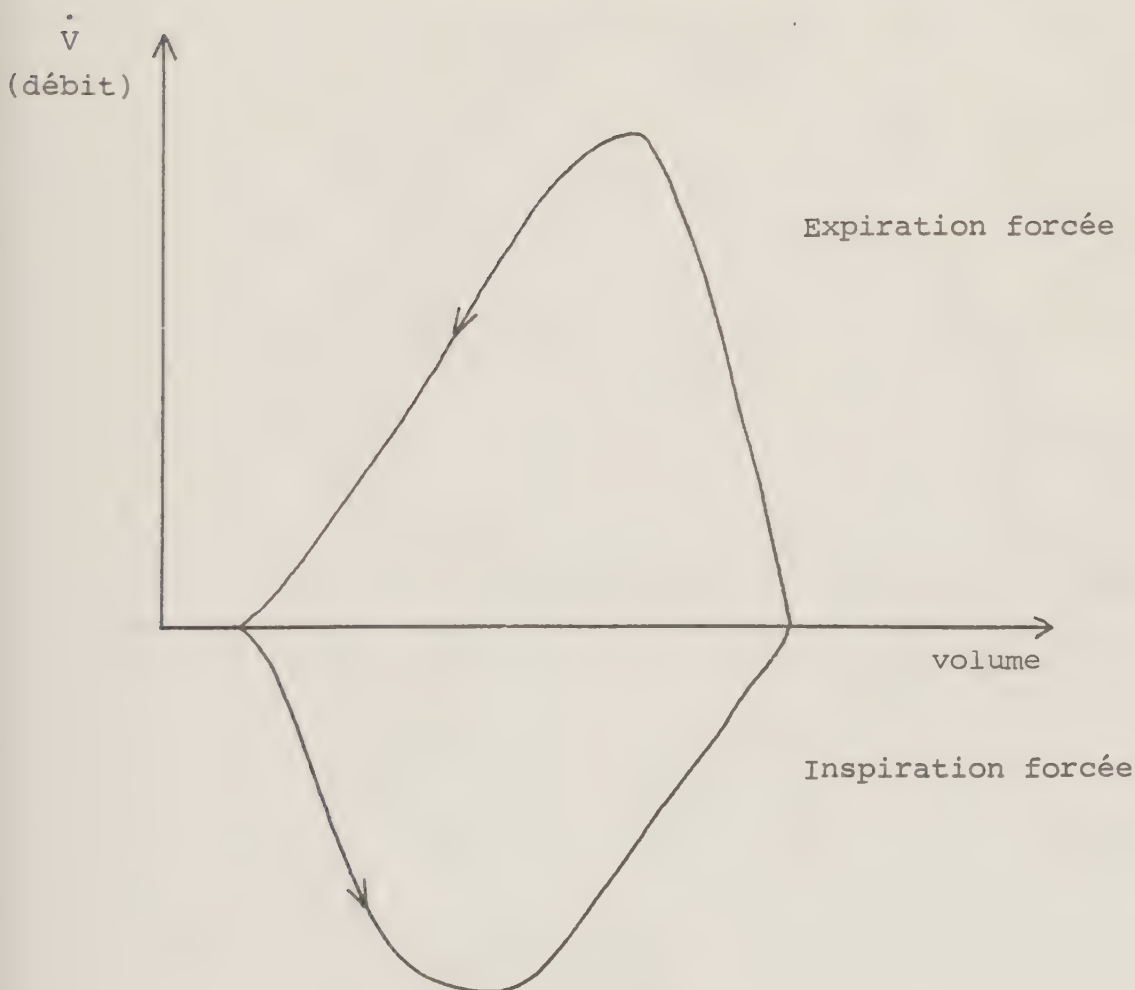
c) mode d'enregistrement du débit expiratoire à un temps donné : deux techniques ont été utilisées.

1° Enregistrement de la courbe débit-volume sur table traçante X - Y.

Le principe est simple :

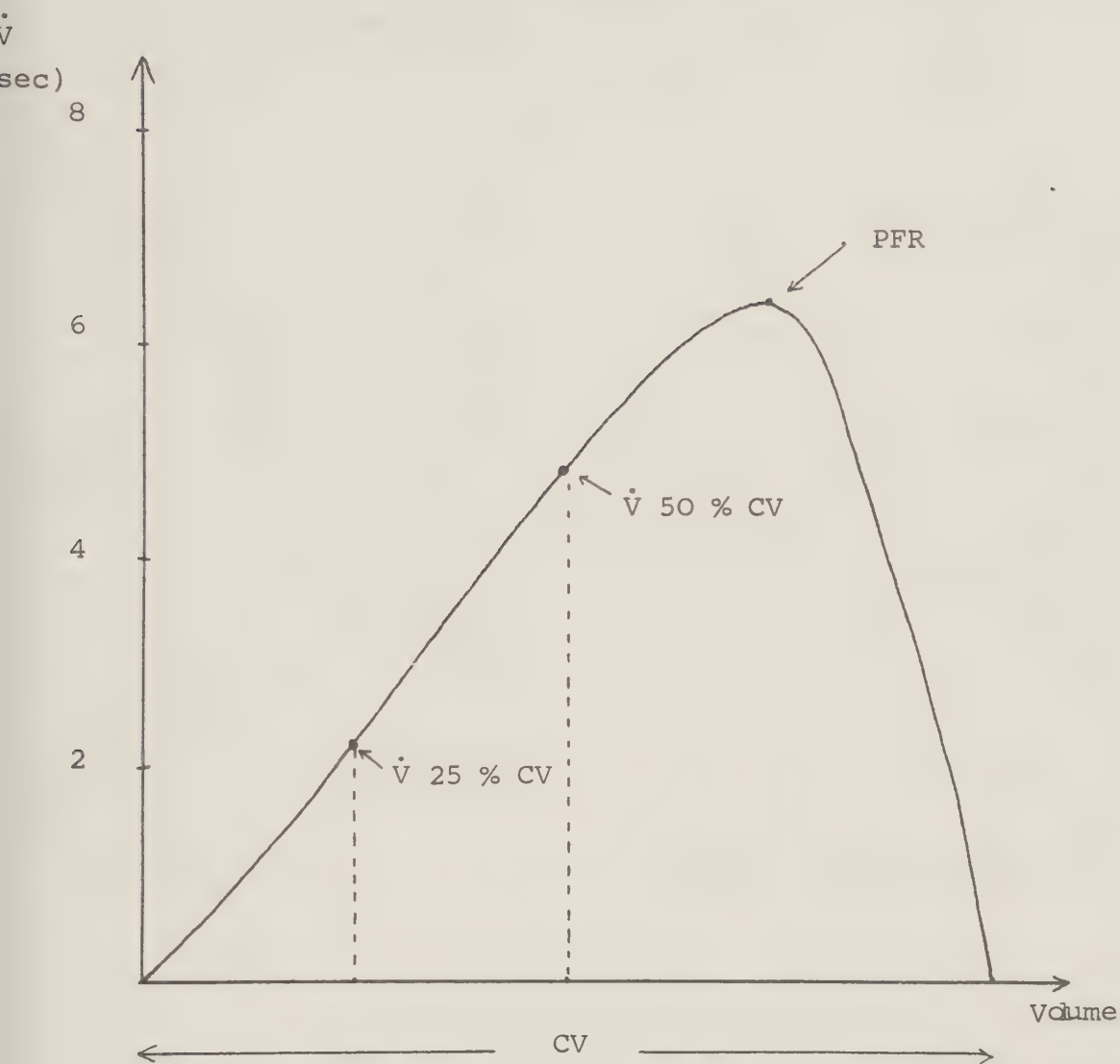
On enregistre en ordonnée le débit et en abscisse le volume.

Un cycle ventilatoire complet donne généralement chez un sujet donné la figure suivante (inspiration - expiration forcée).

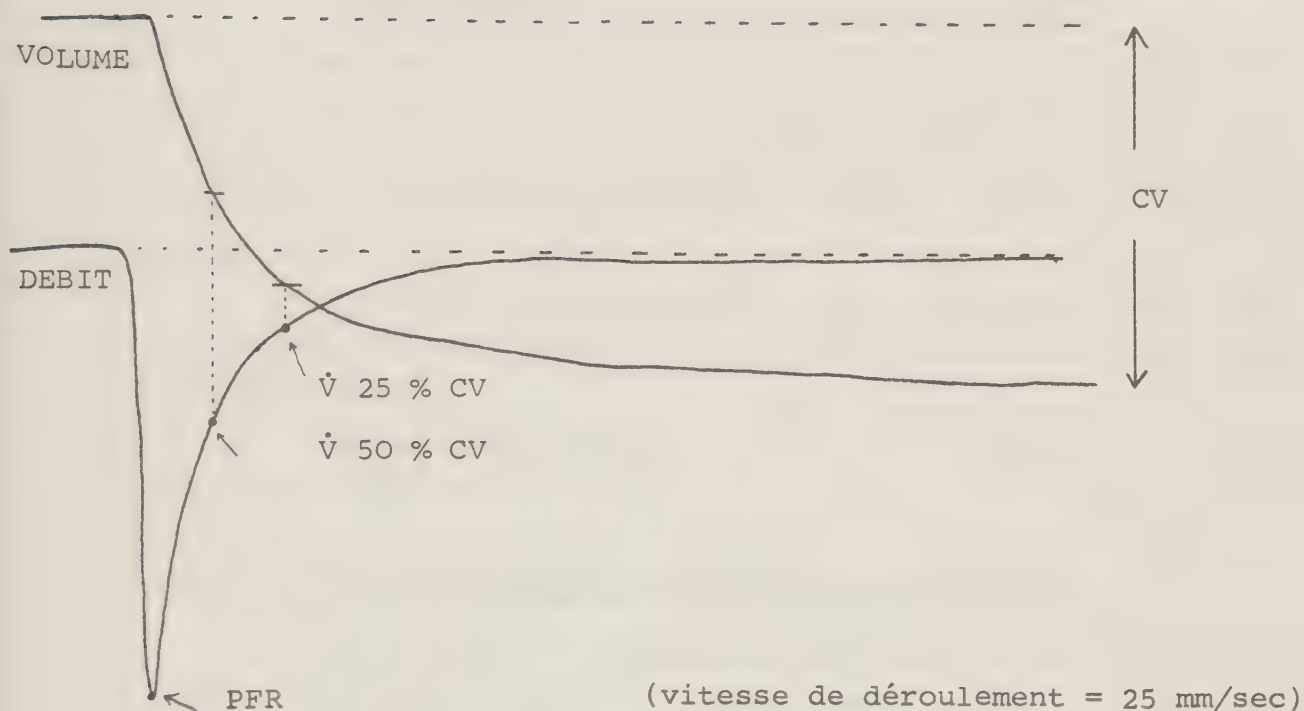


Dans l'étude envisagée, nous ne considérons dès lors que l'expiration forcée.

La détermination des paramètres utilisés sur la courbe est alors immédiate.



2° Enregistrement simultané en fonction du temps, du débit et du volume sur enregistreur photographique, lors d'une expiration forcée (sur enregistreur photographique ultra-violet à développement direct).



Avant chaque examen l'appareillage est étalonné.

Nous avons utilisé un pneumotachographe de gros diamètre (35 mm) dont la réponse est linéaire jusqu'à 10 litres par seconde.

Le débit instantané est étalonné avant chaque expérimentation selon la technique de VARENE et JACQUEMIN (1970).

Le volume est étalonné chaque fois à l'aide d'une seringue calibrée.

—→ 2 - L'exercice fut réalisé sur une bicyclette ergométrique à frein électromagnétique (GODART).

—→ 3 - La mesure de la fréquence cardiaque lors de l'exercice fut réalisée grâce à un électrocardiogramme, la mesure se faisant en D_1 , les électrodes placées en permanence à l'aisselle.

—→ 4 - Le dosage des catécholamines urinaires

Les catécholamines ont été dosées par une méthode fluorimétrique très spécifique après élution des amines sur alumine.

La sensibilité de la méthode est très bonne et permet d'apprécier des quantités égales au 1/100 du taux normal dans les urines.

La spécificité est absolue vis à vis de l'adrénaline et la noradrénaline produit une interférence de 2 % sur le dosage de l'adrénaline.

Le seul médicament interférant est l' Alphaméthyl dopa (PEYRIN et COTTET-EMARD, 1973).

—→ 5 - Le dosage de l'acide lactique sanguin

effectué par micro-méthode et prise de sang capillaire, recueilli sur de la glace, 5 minutes après la fin de l'exercice.

—→ 6 - Le traitement préventif par du cromoglycate disodique

Aspiration buccale, 30 minutes avant l'exercice, par l'intermédiaire d'un turbo-inhalateur (SPINHALER _R) d'une capsule de cromoglycate disodique (LOMUDAL _R), correspondant à une dose de 20 mg de produit actif.

C - PROTOCOLE

Chez des asthmatiques non sélectionnés, pouvant subir une exploration fonctionnelle respiratoire et un exercice, sans traitement les 12 heures qui précèdent l'exercice.

- Jour 1 :
- exploration de la fonction respiratoire au repos,
 - exercice,
 - exploration de la fonction respiratoire :
 - . immédiatement après la fin de l'exercice (1 minute)
 - . 10 minutes après la fin de l'exercice
 - dans le cas d'une réponse positive à l'exercice (bronchospasme), inhalation de 2 bouffées de Salbutamol (VENTOLINE_R) et exploration de la fonction respiratoire après la fin de l'exercice,
 - dosage des catécholamines urinaires sur les urines des 3 heures précédant l'exercice et sur les urines recueillies 3 heures après le début de l'exercice.
 - dosage acide lactique sanguin 5' après la fin de l'exercice
- Jour 2 :
- chez certains sujets dont la réponse à l'exercice est considérée comme positive.
- exploration de la fonction respiratoire au repos,
 - inhalation de cromoglycate de sodium (LOMUDAL_R),
 - 30 minutes après la fin de l'inhalation : exercice,
 - exploration de la fonction respiratoire :
 - . immédiatement après la fin de l'exercice (1 minute)
 - . 10 minutes après la fin de l'exercice.

L'exercice consiste en une épreuve de pédalage sur bicyclette ergonométrique en augmentant progressivement la puissance de façon à faire monter la fréquence cardiaque à 90 % de la fréquence cardiaque maximale en fonction de l'âge.

Ceci correspond grossièrement à un exercice à 80 % du $\dot{V}O_2$ Max (80 % de la consommation maximum d'oxygène).

D - RESULTATS

→ 1 - Paramètres de la fonction respiratoire

- Pour chacun de nos malades, les résultats apparaissent sous forme d'un tableau où sont notés les différents paramètres (CV, PFR, $\dot{V}$ 50 % CV, $\dot{V}$ 25 % CV), au repos, puis une minute et 10 minutes après la fin de l'exercice.

{ Exemple : Mme DUR. 27 ans.

	REPOS	1 min	Δ à 1'	10 min	Δ à 10'
			(%)		(%)
CV (litre)	3,32	3,75	+ 12,9	3,08	- 7,2
PFR (l/min)	4,10	4,60	+12,1	3,10	-24,3
$\dot{V}$ 50% CV (l/min)	3,70	4,10	+ 10,8	2,75	-25,6
$\dot{V}$ 25% CV (l/min)	2,20	3,01	+ 36,8	1,65	-25

- Nous avons ensuite déterminé le pourcentage de variation (augmentation ou diminution) par rapport aux valeurs de repos, respectivement à 1 et 10 minutes après l'exercice.

Ce pourcentage de variation (Δ) est :

. positif lors d'une augmentation par rapport au chiffre de repos (→ bronchodilatation)

. négatif lors d'une baisse par rapport au chiffre de repos (→ bronchoconstriction)

$$\% \text{ d'augmentation} = \frac{\text{augmentation}}{\text{valeur au repos}} \times 100$$

$$\% \text{ de chute} = \frac{\text{chute}}{\text{valeur de repos}} \times 100$$

Nous présentons tous nos pourcentages de variation dans un tableau, par population :

- témoins,
 - réponse positive à l'exercice
 - réponse négative à l'exercice
-) asthmatiques

Cf tableaux II, III, IV.

Pourcentages de variation des témoins
(%)

	$\triangle$ CV		$\triangle$ PFR		$\triangle \dot{V}$ 50 % CV		$\triangle \dot{V}$ 25 % CV	
	1'	10'	1'	10'	1'	10'	1'	10'
BOU	- 14,3	- 14,3	+ 8,3	- 3,9	+ 4,3	- 7,1	+ 5,4	- 18
BOI	- 9,3	+ 7,2	- 6,8	- 7,5	-11,3	- 5,6	-14,2	- 16,5
BAL	- 26,1	- 9	-18,9	- 2,7	-14,1	- 1,8	+26,5	- 20,4
ECH	- 5,5	- 2,5	+ 4,4	+ 7,8	+ 9,8	+ 3,4	+15	+ 5,6
RUE	0	+ 12,6	+ 9,1	+ 9,1	+15,4	+15,1	+36,4	- 14,2
MAR	- 11,4	- 11,4	- 0,4	+ 1,9	-24	-11,5	-21,6	0
ROC	- 2,5	+ 12,5	+ 1,3	+30,8	- 4,6	- 4,6	- 3,5	- 5,1
INF	0	- 4,6	- 7	0	+ 2,2	+22,9	- 4,2	+ 29,4
MAR	- 1,4	- 8,6	-16,2	-13,6	- 4,8	-12,6	-11,7	- 27,9
BOU	+ 2,9	+ 2,9	- 0,6	+ 0,8	+ 6,4	+ 3,7	- 0,3	+ 5,8
MAT	- 13,3	+ 6,8	-13	-10,6	0	- 8,5	-20	- 25
SAI	+ 2,6	+ 4,4	+ 4,2	- 3,9	+131,3	+50	+21,6	- 13,4
12								
m	- 6,5	- 0,3	- 2,9	+ 0,6	+ 9,2	+ 3,6	+ 2,4	- 5,9
SM	$\pm$ 2,5	$\pm$ 2,7	$\pm$ 2,7	$\pm$ 3,3	$\pm$ 11,5	$\pm$ 5,2	$\pm$ 5,4	$\pm$ 5,0

TABLEAU III

Pourcentages de variation des asthmatiques - réponse + -

	$\triangle$ CV		$\triangle$ PFR		$\triangle \dot{V}$ 50 % CV		$\triangle \dot{V}$ 25 % CV	
	1'	10'	1'	10'	1'	10'	1'	10'
CLUZ	+ 12	- 2,2	+ 10,6	- 28,1	+ 41,9	- 15,5	+ 93,3	- 46,6
DUR	+ 12,9	- 7,2	+ 12,1	- 24,3	+ 10,8	- 25,6	+ 36,8	- 25
RAT	- 2,8	- 15	+ 7,6	- 19,2	+ 10	- 25	+ 26	0
NIO	- 10,1	- 14	- 6,3	- 23,4	- 9,5	- 19	+ 80	+ 33,3
FER	- 5,6	+ 4,6	- 20	- 40	- 8,8	- 42,2	- 18,9	- 59,4
BRU	- 11,9	- 18	- 14,5	- 43,5	- 18,8	- 47,1	- 32,2	- 18,7
VER	- 14,6	- 14,4	- 27,8	- 33,4	- 24	- 37,9	0	- 22,5
MART	- 22	- 33	- 39,4	- 50	- 36,8	- 48	- 9,2	- 19,7
KHE	- 10,9	- 10,9	+ 0,8	- 18,6	+ 27,4	- 15,1	+ 28,3	+ 16,9
PAT	+ 11,2	- 8,8	- 30,4	- 40,4	- 25,5	- 36,8	- 36,3	- 27,3
LAN	0	- 29,5	- 7,5	- 33	- 17,7	- 33,3	- 22,7	- 22,7
CLUG	+ 10,8	+ 16,1	+ 3,5	- 14,2	- 6	- 22,5	- 30,3	- 42,5
MEC	- 2,5	- 1,8	+ 37,7	- 2,7	+ 84,2	- 15,7	+ 97,5	- 33,3
BEN	- 7,5	- 10,2	- 25,6	- 21,3	- 30,5	- 32,1	- 32,5	- 45,3
SIM	- 41,1	- 63,1	- 55,5	- 67,1	- 70,1	- 57,8	- 45,3	- 11,1
KIL	- 3	- 6,3	- 13,9	- 23,8	- 13,3	- 25,8	- 4,8	- 35,4
TAM	- 7	- 29,8	+ 21,2	- 36,2	+ 1,4	- 40,5	- 20,5	- 47,4
MAS	+ 1,9	+ 15,4	- 11,6	- 25,8	- 10,2	- 42,3	- 8,8	- 40,8
LAL	- 1,5	0	- 7,1	- 17,8	+ 6,8	- 27,5	+ 20	- 33,3
SOL	- 11,6	- 6,6	- 25,7	- 42,7	- 38,9	- 68,5	- 5,6	- 61,2
PEY	0	- 6	+ 15	- 6,9	+ 22,2	- 25,1	+ 27,9	- 18,2
VID	+ 1,7	+ 11	- 22	- 26,5	+ 23,8	- 57,1	+ 12,2	- 63,1
22								
m	- 4,6	- 10,4	- 9,0	- 29,0	- 4,6	- 34,5	- 7,0	- 28,3
$\pm$ SM	$\pm$ 2,6	$\pm$ 3,7	$\pm$ 4,6	$\pm$ 3,1	$\pm$ 6,8	$\pm$ 3,1	$\pm$ 8,7	$\pm$ 5,1

Pourcentages de variation des asthmatiques - réponse (-)

	Δ CV		Δ PFR		$\Delta \dot{V}$ 50 % CV		$\Delta \dot{V}$ 25 % CV	
	1'	10'	1'	10'	1'	10'	1'	10'
DAV	- 6	- 14,6	- 5,5	- 35,2	+ 6,3	+ 29,8	+ 258	+ 20,6
TAV	+ 4,9	+ 4,9	+ 6	- 16,1	+ 7,6	- 11,5	+ 96,3	- 7,8
REN	- 2,6	+ 4	+ 0,8	- 11,8	+ 13,6	- 9,7	+ 64	- 9,3
MART	0	+ 7,9	+ 17,3	+ 2,8	+ 20,2	- 3,9	+ 19,7	0
CAN	+ 5,9	- 2,2	+ 7,5	+ 2,5	+ 33,3	+ 12,5	+ 6,2	+ 6,2
AND	+ 8,7	+ 11,5	+ 17,1	+ 17,1	+ 5,8	- 11,7	- 10	+ 20
MARI	- 11,3	- 11,3	0	2,3	- 23,8	- 14,2	- 14,2	0
MAI	+ 6,7	+ 9,8	+ 13,4	- 1,6	+ 47	- 6,3	+ 123,9	+ 11,2
CLO	+ 10	+ 3,4	+ 13,1	- 7,8	+ 20	- 6,6	0	- 25
GER	- 5,5	0	- 12,7	+ 6,3	- 13,1	+ 6,3	- 10	+ 20,6
SAR	+ 15,1	+ 12,6	+ 32,3	+ 5,1	+ 53,5	- 3,5	+ 137,7	+ 26,6
PAP	- 10,4	- 3,2	- 13,7	+ 16,7	- 6,3	+ 12,5	- 1,8	+ 22,6
CAS	- 5,6	- 6,4	+ 1,4	- 6,6	0	- 14,9	- 5,7	0
SAC	- 3,0	- 7,9	+ 2,6	- 7,5	- 4,1	- 12	+ 7,3	+ 3,6
VER	- 9,4	+ 6,3	- 10,3	+ 4,5	- 11,3	+ 7	- 23,6	- 4,7
VIL	- 10,5	- 9,4	+ 5,2	- 2,0	- 3,1	+ 12,6	+ 3,5	+ 17,8
VAL	+ 2,4	- 10,6	+ 25,8	- 4,4	+ 46,5	+ 6,8	+ 40,2	- 23,8
CHE	- 4,8	+ 5,9	- 8	- 2	- 15,7	- 2,8	- 16,6	+ 8,7
VIN	- 7,8	- 2,6	- 12,5	- 8,3	- 13,1	- 12,1	- 10,3	- 31
GEO	+ 23,9	- 1,2	- 16,4	- 7,4	- 6,9	+ 4,6	+ 13,3	- 20
LAM	+ 62,8	+ 64,9	+ 33,3	+ 16,6	+ 41,1	- 11,7	+ 57,5	- 30
GAC	+ 20,7	+ 30,3	- 2	- 8	- 22,2	0	- 50	- 62,5
EL H	- 15,7	- 10,4	+ 17,3	+ 14,5	+ 32,9	+ 22,6	+ 77,7	+ 23,0
MAR	- 6,5	+ 0,9	- 8,4	+ 5,2	- 2,1	- 12,7	+ 9,2	- 3
BAS	+ 0,7	- 4	+ 8,3	+ 5,2	+ 16,8	+ 24	+ 21,6	+ 28,3
SON	+ 3,5	+ 11,8	+ 22,6	+ 5,3	+ 46,9	+ 12,7	+ 22,8	+ 16,4
MEH	- 20,2	- 40,5	- 19,7	- 38,9	+ 7,8	+ 21,8	+ 155,5	+ 122,2
GEN	- 4,3	+ 5,7	+ 6	- 3	+ 35,8	+ 11,7	+ 50	+ 26,9
n = 28								
m	+ 1,4	+ 1,9	+ 4,3	- 2,0	+ 11,1	+ 1,8	+ 36,5	+ 5,6
SM	$\pm 2,9$	$\pm 3,3$	$\pm 2,7$	$\pm 2,4$	$\pm 4,3$	$\pm 2,5$	$\pm 12,6$	$\pm 5,9$

Pourcentages de variations : récapitulatif.

	Δ CV		Δ PFR		$\Delta \dot{V}$ 50 % CV		$\Delta \dot{V}$ 25 % CV	
	1'	10'	1'	10'	1'	10'	1'	10'
MOINS 12)	- 6,5 $\pm$ 2,5	- 0,3 $\pm$ 2,7	- 2,9 $\pm$ 2,7	+ 0,6 $\pm$ 3,3	+ 9,2 $\pm$ 11,5	+ 3,6 $\pm$ 5,2	+ 2,4 $\pm$ 5,4	- 5,9 $\pm$ 5,0
HM.(+) 22)	- 4,6 $\pm$ 2,6	-10,4 $\pm$ 3,7	- 9 $\pm$ 4,6	- 29 $\pm$ 3,1	- 4,6 $\pm$ 6,8	-34,5 $\pm$ 3,1	7,0 $\pm$ 8,7	-28,3 $\pm$ 5,1
HM.(-) 28)	+ 1,4 $\pm$ 2,9	+ 1,9 $\pm$ 3,3	+ 4,3 $\pm$ 2,7	- 2,0 $\pm$ 2,4	+11,1 $\pm$ 4,3	+ 1,8 $\pm$ 2,5	+36,5 $\pm$ 12,6	+ 5,6 $\pm$ 5,9

Pourcentages de variations (Δ) du débit à 50 % de la CV dans nos 3 séries de sujets : graphiques correspondants (Cf tableau V).

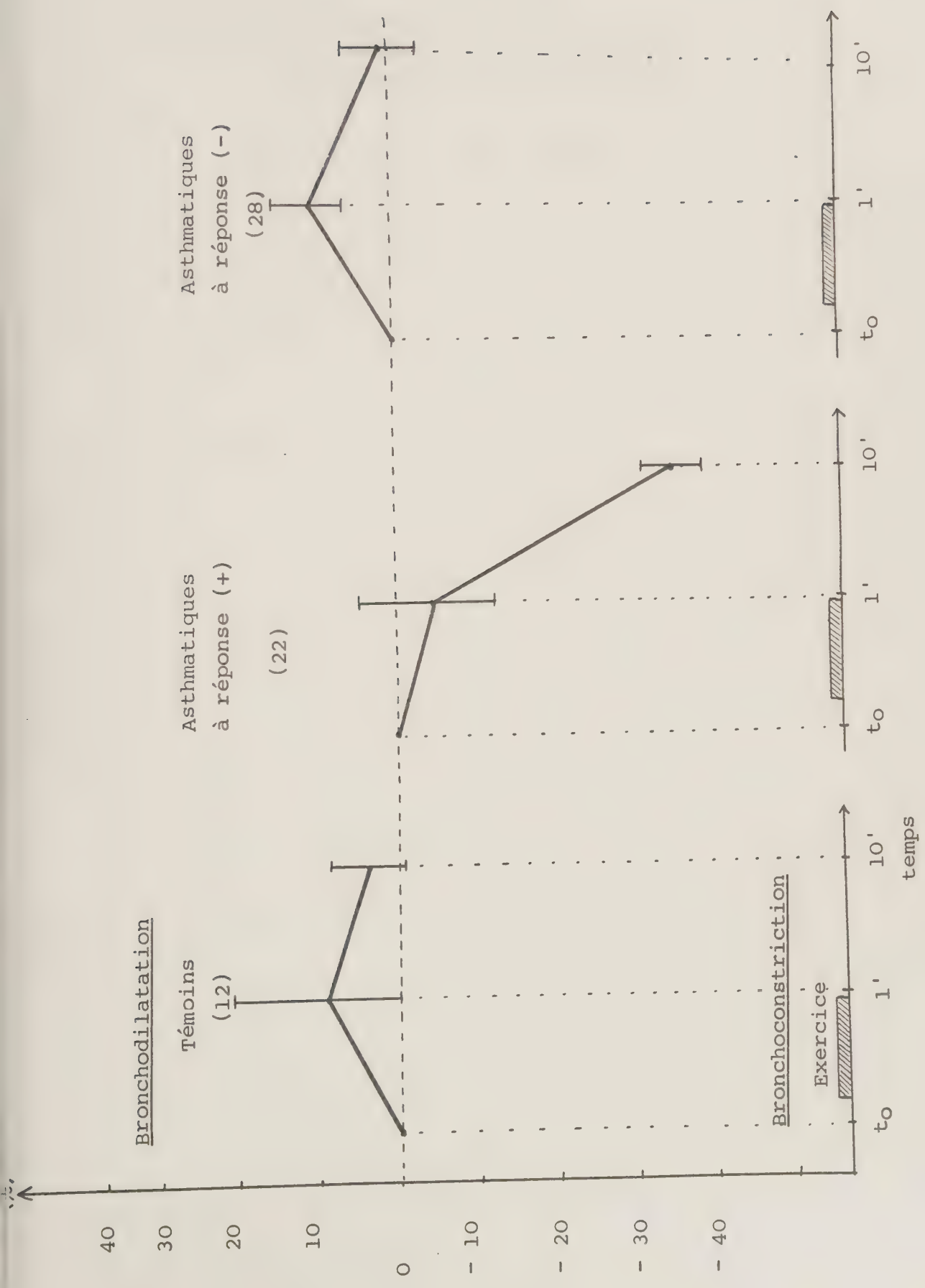
—————→ 2 - Catécholamines

Les résultats de l'excrétion urinaire des catécholamines avant exercice (urines des 3 heures précédentes) et après exercice (urines des 3 heures suivantes) sont exprimés en micro g (μ g) par minute.

Une détermination de la sécrétion urinaire de créatinine pendant le même temps a été effectuée .

Ceci permettra d'exprimer nos résultats d'excrétion des catécholamines urinaires en micro g pour 100 mg de créatinine.

Dans la mesure où l'excrétion urinaire des catécholamines est rapportée à la créatinine, nous éliminons de notre étude les cas où le rapport de la créatinine avant et après exercice est supérieur à 2 (sujets dont les résultats sont soulignés dans les tableaux).



Tous ces résultats sont colligés dans trois tableaux,
par catégorie de sujets :

- témoins,
- asthmatiques à réponse négative,
- asthmatiques à réponse positive.

(Cf tableaux VI, VII, VIII)

TABLEAU VI

TEMOINS

	CREATININE (mg/min)		ADRENALINE (microg/100 mg creat)		NORADRENALINE (microg/100 mg creat)	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
MARI	0.80	1.18	1.42	1.32	11.0	5.50
BOUS	0.57	0.41	0.76	0.76	6.7	4.40
BOI	0.63	0.91	0.12	0.58	0.86	1.97
BOUI	1.77	1.58	0.17	0.47	0.34	1.40
RUE	1.26	1.28	0.22	0.14	1.20	1.20
ECH	1.16	1.28	0.23	0.39	1.20	1.66
BAL	0.63	0.66	0.93	0.46	2.55	4.40
MAT	1.35	1.20	1.66	1.00	4.80	4.11
SAI	0.87	1.04	0.99	0.67	8.70	3.90
MART	0.68	0.98	1.42	1.20	7.30	6.00
ROC	1.09	1.09	1.04	1.35	5.30	6.80
INF	0.98	0.92	0.57	0.82	4.40	5.40
n = 12	0.98	1.04	0.79	0.76	4.53	3.89
	± 0.10	± 0.09	± 0.15	± 0.11	± 0.99	± 0.55
	NS		NS		NS	

Asthmatiques - réponse (+)

	CREATININE (mg/min)		ADRENALINE (μ g/100 mg creat)		NORADRENALINE	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
KHE	0,92	1,18	5,22	2,2	74	53
RAT	1,86	1,40	1,4	1,9	10	12
NIO	0,27	0,54	4,9	2,9	28	16
FER	0,65	0,83	3,4	1,8	13,7	9,4
VER	0,78	0,96	3,0	2,0	15	9,7
CLU	0,73	0,76	2,2	3,5	10	15
MEC	1,73	1,05	3,3	4,2	19	28
CLU	0,94	1,61	2,0	2,0	8	11
LAL	0,97	0,80	2,5	2,1	13,5	10
VID	1,29	1,07	3,3	2,3	19	18
MAR	0,29	0,12	2,7	3,5	13	11
PAT	0,51	1,89	0,84	1,15	9,9	7,5
10	1,01	1,02	3,12	2,49	21,02	18,21
	$\pm$ 0,15	$\pm$ 0,10	$\pm$ 0,38	$\pm$ 0,25	$\pm$ 6,16	$\pm$ 4,25
	ns		ns		ns	

Asthmatiques - réponse (-)

	CREATININE (mg/min)		ADRENALINE (μ g/100 mg creat)		NORADRENALINE	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
VIN	1,04	1,39	2,3	1,7	18	21
DAV	0,45	0,35	6,9	7,9	55	59
MART	1,32	1,33	5,3	3,2	23	13
AND	0,65	0,73	7,2	4,9	42	41
MARI	0,80	1,18	1,42	1,32	11	5,5
MAI	0,85	0,91	2,5	2,8	15	27
CLO	0,70	0,64	1,0	1,8	7,4	11
GER	1,48	1,29	1,05	0,99	4,3	5
CAS	0,60	0,70	3,9	6,9	14	64
JAC	1,12	1,13	4,6	2,9	19	18
REN	0,75	0,84	3,8	4,4	22	24
(SAR	0,51	1,06	1,6	2,9	9,9	14
(PAP	0,22	0,59	2,3	2,6	12	12,7
11	0,88 $\pm$ 0,09	0,95 $\pm$ 0,10	3,63 $\pm$ 0,66	3,52 $\pm$ 0,68	20,97 $\pm$ 4,53	26,22 $\pm$ 6,11
	ns		ns		ns	

ADRENALINE (micro g / 100 mg Creat)

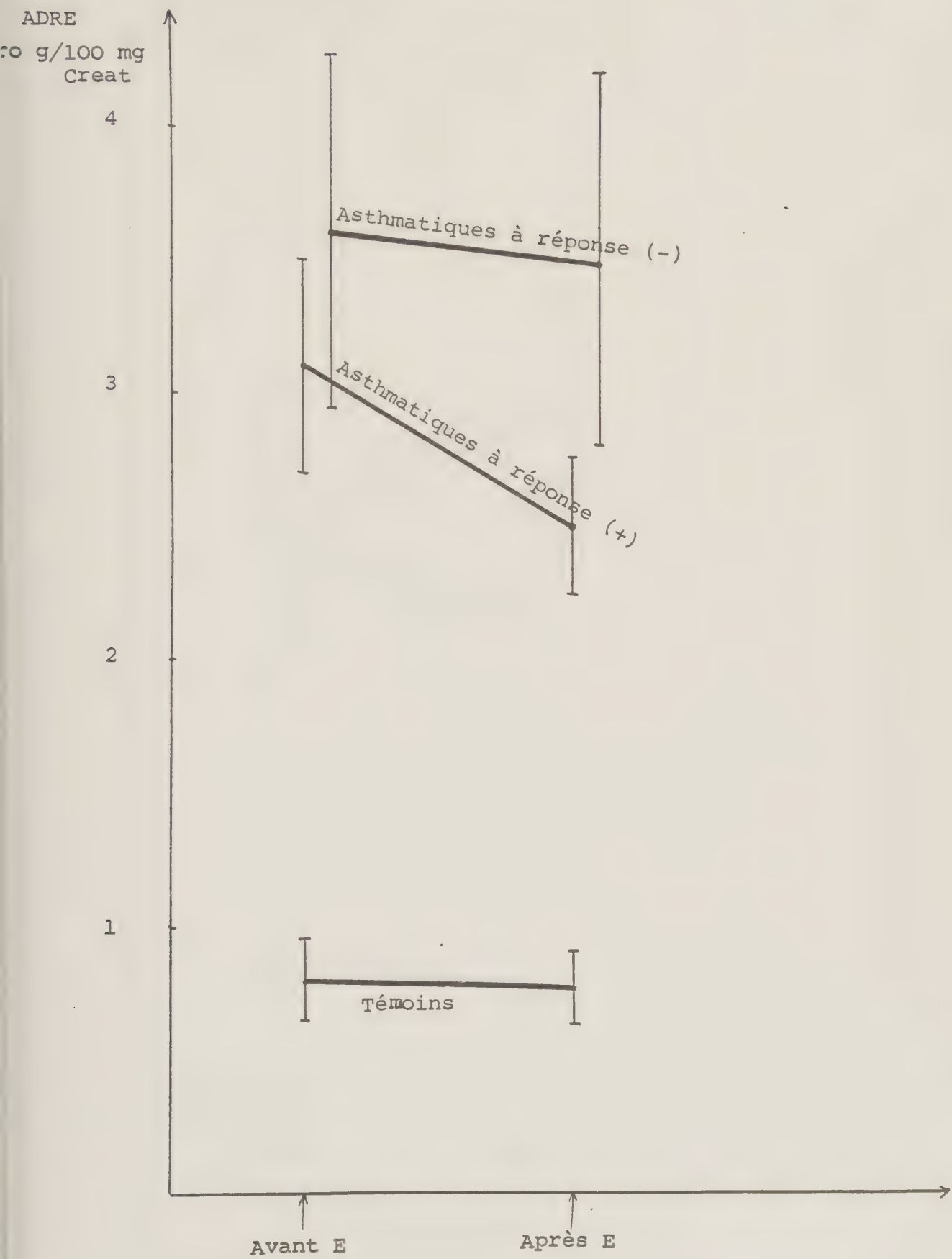


TABLEAU IX

NORADRENALINE (micro g / 100 mg Creat)

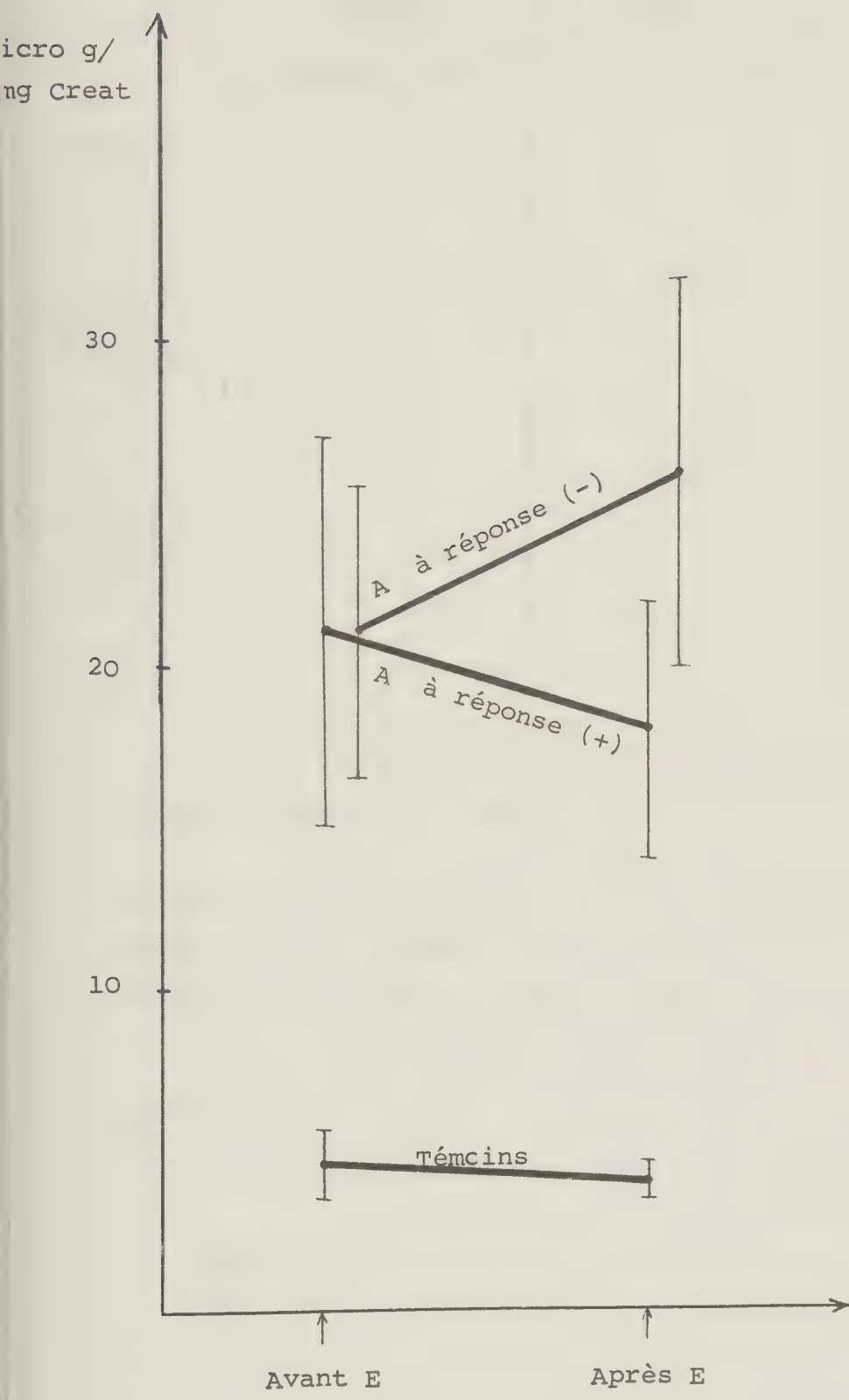


TABLEAU X

TAUX D'EXCRETION URINAIRE DES CATECHOLAMINES
(moyenne)

	CREATININE (mg/min)		ADRENALINE (microg/100 mg creat)		NORADRENALINE (microg/100 mg creat)	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
TEMOINS n = 12	0,98 ± 0,10 NS	1,04 ± 0,09 NS	0,79 ± 0,15 NS	0,76 ± 0,11 NS	4,53 ± 0,99 NS	3,89 ± 0,55 NS
ASTHMATIQUES à réponse + à l'exercice n = 10	1,01 ± 0,15 NS	1,02 ± 0,10 NS	3,12 ± 0,38 NS	2,49 ± 0,25 NS	21,02 ± 6,16 NS	18,21 ± 4,25 NS
ASTHMATIQUES à réponse - à l'exercice n = 11	0,88 ± 0,09 NS	0,95 ± 0,10 NS	3,63 ± 0,66 NS	3,52 ± 0,68 NS	20,97 ± 4,53 NS	26,22 ± 6,11 NS

Significativité des résultats :

a) pas de modification de l'excrétion urinaire des catécholamines par l'exercice dans les trois catégories ;

b) par contre l'excrétion urinaire des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) est significativement plus importante chez les asthmatiques (A + ou A -) par rapport aux témoins, quelque soit le temps (avant ou après exercice).

(cf tableaux IX et X.)

Par utilisation du test t :

ADRENALINE :

Avant E entre T et A + :	p < 0.00001	(signific.)
T et A - :	p = 0.00013	"
Après E entre T et A + :	p < 0.00001	"
T et A - :	p = 0.00021	"

NORADRENALINE :

Avant E entre T et A + :	p = 0.0045	(signific.)
T et A - :	p = 0.00067	"
Après E entre T et A + :	p = 0.00077	"
T et A - :	p = 0.00051	"

→ 3 - Acide lactique

Taux des asthmatiques testés en fonction de la réponse à l'exercice.

Acide lactique (mg/l)		Acide lactique	
KHE	59	DAV	76
RAT	68	MART	67
FER	42	MAR	34
VER	71	MAI	55
MAR	42	CLO	50
MEC	52.5	GER	49
PAT	32	SAR	79
DUR	52	PAP	45
SOL	48.6	JAC	37
		CHE	60
		VIN	50
		BAS	88

nb = 9

m = 51,9

SM ± 4,2

nb = 12, m = 57,5, SM ± 4,9

Acide lactique (mg/l)		ns
A. ayant épreuve E. positive (9)	51,9 ± 4,2	
A. ayant épreuve E. négative (12)	57,5 ± 4,9	

→ 4 - Test à l'acétylcholine et réponse à l'exercice

Taux d'acétylcholine pour lequel on obtient un bronchospasme chez les asthmatiques testés au préalable.

EPREUVE D'EXERCICE

NEGATIVE

NOM	D.L.A.C
REN	+ 1000 ♂
CAN	+ 1000 ♂
AND	+ 3000 ♂
MAI	+ 500 ♂
GER	+ 1000 ♂
PAP	+ 4000 ♂
JAC	+ 2000 ♂
BAS	+ 1500 ♂
MARI	+ 4000 ♂
EL H	+ 1500 ♂
VIN	+ 3000 ♂
CHE	+ 1000 ♂
VIL	(+)6000 ♂
DAV	+ 2000 ♂

EPREUVE D'EXERCICE

POSITIVE

NOM	D.L.A.C
DAV	+ 2000 ♂
FER	(-)4000 ♂
VER	+ 4000 ♂
SIM	+ 2000 ♂
CLU	+ 1000 ♂
BEN	(-)2500 ♂
DUR	(-)4000 ♂
PAT	+ 500 ♂
MAS	+ 2000 ♂
KHE	+ 1000 ♂
SOL	+ 1000 ♂

→ 5 - Epreuve au Cromoglycate disodique (LOMUDAL_R)

• Résultats comparatifs des asthmatiques ayant eu une seconde épreuve à J₂, avec traitement préventif par Cromoglycate disodique :

- jugé sur le pourcentage de variation

. sans traitement : J₁

	Δ CV (%)		Δ PFR (%)		$\Delta \dot{V}$ 50 % CV (%)		$\Delta \dot{V}$ 25 % CV (%)	
	1'	10'	1'	10'	1'	10'	1'	10'
CLU	+ 12	- 2,2	+ 10,6	- 28,1	+ 41,9	- 15,5	+ 93,3	- 46,6
DUR	+ 12,9	- 7,2	+ 12,1	- 24,3	+ 10,8	- 25,6	+ 36,8	- 25
<u>RAT</u>	- 2,8	- 15	+ 7,6	- 19,2	- 10	- 25	+ 26	0
NIO	- 10,1	- 14	- 6,3	+ 23,4	- 9,5	- 19,0	+ 80	+ 33,3
FER	- 5,6	+ 4,6	- 20	- 40	- 8,8	- 42,2	- 18,9	- 59,4
BRU	- 11,9	- 18	- 14,5	- 43,5	- 18,8	- 47,1	- 32,2	- 18,7
VER	- 14,6	- 14,4	- 27,8	- 33,4	- 24	- 37,9	0	- 22,5
MAR	- 22	- 33	- 39,4	- 50	- 36,8	- 48	- 9,2	- 19,7
LAL	- 1,5	0	- 7,1	- 17,8	+ 6,8	- 27,5	+ 20	- 33,3
SOL	- 11,6	- 6,6	- 25,7	- 42,7	- 38,9	- 68,5	- 5,6	- 61,2
<u>VID</u>	+ 1,7	+ 11	- 22	- 26,5	+ 23,8	- 57,1	+ 12,2	- 63,1

. avec traitement préventif : J₂

	Δ CV		Δ PFR		$\Delta \dot{V}$ 50 % CV		$\Delta \dot{V}$ 25 % CV		protection
	1'	10'	1'	10'	1'	10'	1'	10'	
J	- 2,1	0	+ 9,1	- 9,2	+ 52,5	+ 5,3	+ 29,4	- 41,1	+
R	+ 2,5	+ 4,8	+ 5,7	+10,3	+ 7,6	+15,3	+ 4,2	+ 12,0	+
<u>V</u>	- 8,9	+ 0,7	-10,5	-30,1	- 11,8	-38,2	- 23,3	- 46,6	(-)
D	0	+14,4	+ 4,2	+ 5,8	+ 37,5	-12,5	- 21	+ 12,2	+
R	+ 2,9	+18,1	- 3,1	+ 6,2	- 28,8	-14,4	- 50	- 33,3	+
<u>F</u>	-11,9	-18	+ 2,8	+ 4,6	+ 7,3	+ 8,7	- 2,9	+ 5,8	+
.	- 0,7	+ 7,4	- 0,2	0	+ 20,6	- 8,6	+ 40,7	+ 10,5	+
.	+ 4,8	- 4,1	+ 1,3	- 9,2	+ 3,7	-11,1	0	0	+
		+26,5		- 1,9		-10,9		- 22,5	+
	0	+12,6	+ 9,1	+ 9,1	+ 15,4	+15,1	+36,4	- 14,2	+
.	-20,6	- 9,8	+18,7	-15,8	- 30,5	-54	- 5,5	- 42,2	(-)

Ainsi, les sujets dont le nom est souligné (RAT et VID) sont ceux dont le bronchospasme post-exercice n'est pas modifié par l'inhalation préventive de cromoglycate.

- jugé sur la comparaison directe des débits instantanés et de la CV à t_0 , 1 minute et 10 minutes après la fin de l'exercice, à J_1 et J_2 :

		CV (l)			PFR (l/min)			$\dot{V}$ 50 % CV (l/min)			$\dot{V}$ 25 % CV (l/min)		
		repos	1'	10'	repos	1'	10'	repos	1'	10'	repos	1'	10'
CLU	J_1	3,63	4,08	3,55	3,30	3,65	2,37	1,67	2,37	1,41	0,75	1,45	0,40
	J_2	3,78	3,70	3,78	5,6	6,11	5,08	2,8	4,27	2,95	0,51	0,66	0,30
DUR	J_1	3,32	3,75	3,08	4,1	4,6	3,1	3,7	4,1	2,75	2,20	3,01	1,65
	J_2	5,12	5,25	5,37	4,35	4,6	4,8	3,9	4,2	4,5	2,7	2,9	2,7
<u>RAT</u>	J_1	4,57	4,44	3,88	3,90	4,2	3,15	1,50	1,35	1,12	0,45	0,67	0,45
	J_2	5,47	4,98	4,51	6,00	5,37	4,19	2,69	2,37	1,66	1,03	0,79	0,55
NIO	J_1	2,85	2,56	2,48	4,7	4,4	3,6	2,1	1,9	1,7	0,45	0,81	0,60
	J_2	2,35	2,35	2,69	4,75	4,95	5,03	2,4	3,3	2,1	0,57	0,45	0,64
FER	J_1	2,13	2,01	2,23	2,25	1,80	1,35	0,90	0,82	0,52	0,37	0,30	0,15
	J_2	2,04	2,10	2,41	2,54	2,46	2,70	1,11	0,79	0,95	0,48	0,24	0,32
BRU	J_1	4,70	4,14	3,85	6,2	5,3	3,5	5,3	4,3	2,8	3,47	2,35	2,82
	J_2	4,7	4,14	3,85	4,92	5,06	5,15	4,1	4,4	4,46	3,4	3,3	3,6
VER	J_1	3,88	3,31	3,32	4,27	3,08	2,84	1,66	1,26	1,03	0,71	0,71	0,55
	J_2	4,05	4,02	4,35	4,44	5,43	4,44	1,84	2,22	1,68	0,76	1,07	0,84
MAR	J_1	5,25	4,09	3,41	5,81	3,52	2,91	2,06	1,30	1,07	0,76	0,69	0,61
	J_2	5,11	5,36	4,90	5,17	5,25	4,69	2,15	2,23	1,91	0,79	0,79	0,79

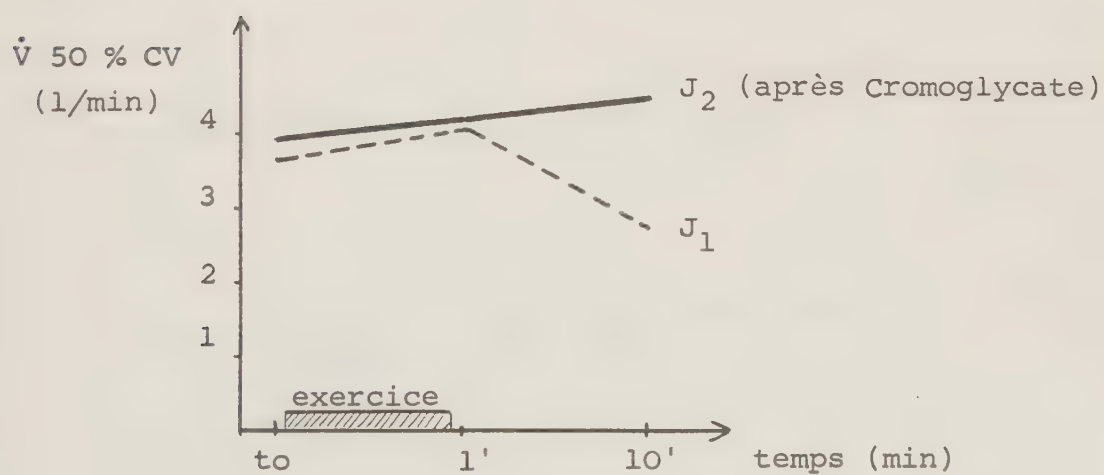
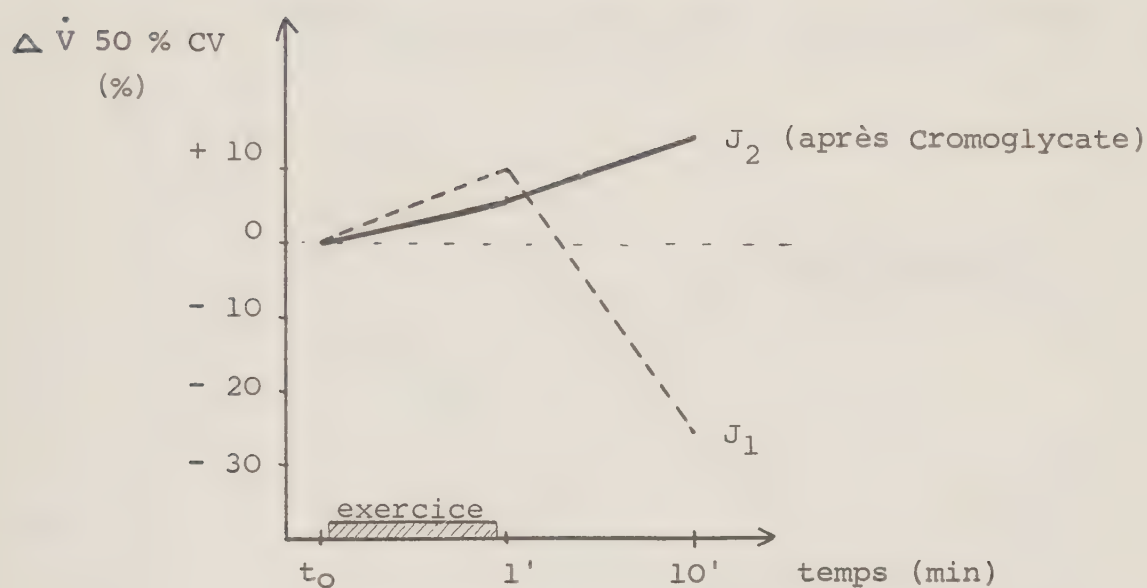
		CV			PFR			V̇ 50 % CV			V̇ 25 % CV		
		repos	1'	10'	repos	1'	10'	repos	1'	10'	repos	1'	10'
LAL	J ₁	3,32	3,27	3,32	5,6	5,2	4,6	2,9	3,1	2,1	1,5	1,8	1,0
	J ₂	3,32	4	4,20	4,6		4,51	2,19		1,95	0,8		0,62
SOL	J ₁	5,40	4,77	5,04	7,02	5,21	4,02	4,26	2,60	1,34	1,42	1,34	0,55
	J ₂	4,03	4,03	4,54	8,89	9,7	9,7	3,7	4,27	4,26	1,4	1,91	1,20
<u>VID</u>	J ₁	4,62	4,70	5,13	10	7,8	7,35	5,25	6,5	2,25	2,85	3,2	1,05
	J ₂	5,37	4,26	4,84	8,34	9,9	7,02	5,9	4,1	2,71	1,8	1,7	1,04

• Il est intéressant de comparer la variation d'un paramètre à J_1 et J_2 , par exemple la variation du débit à 50 % CV à 10 minutes :

	$\Delta \dot{V}$ 50 %CV à 10'		
	J_1	J_2	
CLU	- 15,5	+ 5,3	+
DUR	- 25,6	+ 15,3	+
<u>RAT</u>	- 25	- 38,2	(-)
NIO	- 19	- 12,5	+
FER	- 42,2	- 14,4	+
BRU	- 47,1	+ 8,7	+
VER	- 37,9	- 8,6	+
MAR	- 48	- 11,1	+
LAL	- 27,5	- 10,9	+
SOL	- 68,5	+ 15,1	+
<u>VID</u>	- 57,1	- 54	(-)

• Ces résultats peuvent se lire sous forme d'un graphique :

- pour un individu
- par exemple : Mme DUR 27 ans

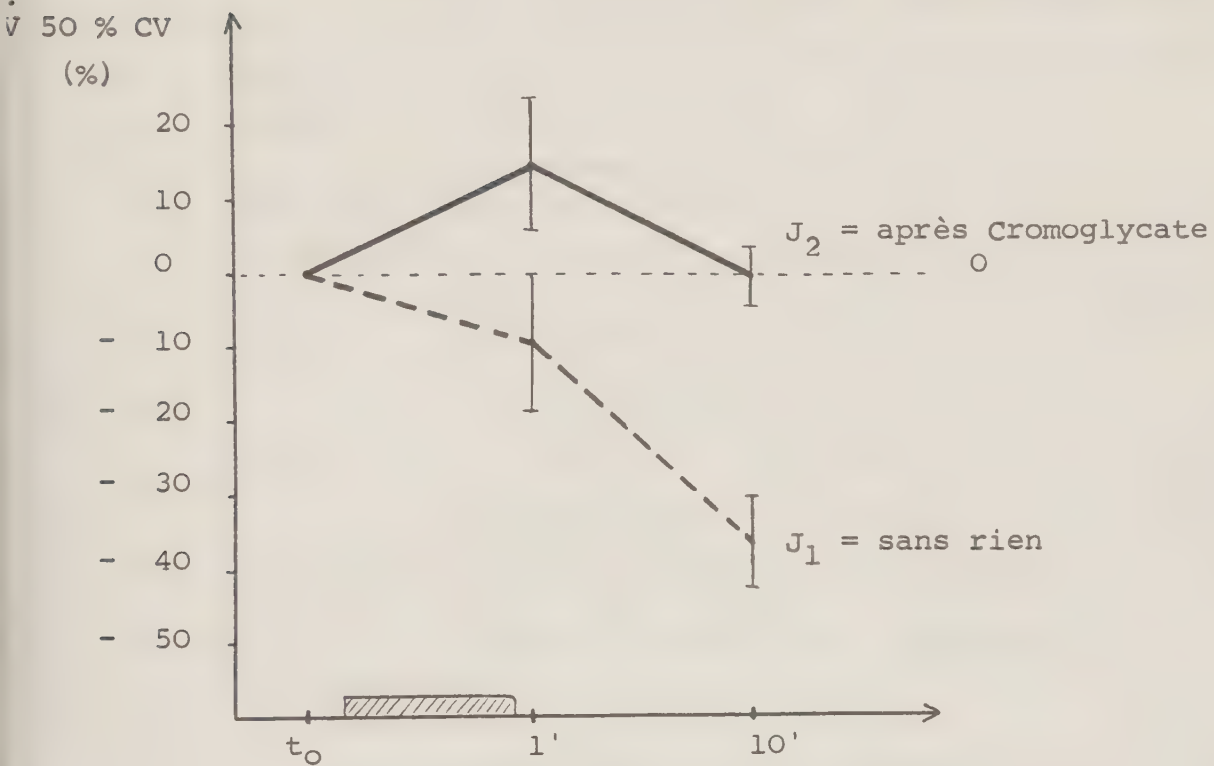


• Résultats globaux

Ainsi en comparant les variations du débit 50 %CV, 10 minutes après la fin de l'exercice, à J₁ et J₂, nous voyons que chez les 11 sujets testés :

- 9 sont améliorés par le Cromoglycate,
- 2 sujets ont une seconde épreuve d'exercice non modifiée par le Cromoglycate.

- moyenne des résultats chez les sujets protégés (9/11)



Δ V̇ 50 % CV (chez 9 asthmatiques améliorés)

	1'	10'
J ₁	- 8,5 ± 8,5	- 36,8 ± 5,6
J ₂	14,4 ± 8,5	- 1,4 ± 4,1

- V - DISCUSSION

A - Discussion méthodologique

1 - Méthode d'enregistrement de la fonction respiratoire

Nous avons donc utilisé la détermination du débit instantané à divers instants de l'expiration forcée pour plusieurs raisons :

- cette méthode est simple, peut être répétée plusieurs fois chez un même sujet, consistant à faire expirer le sujet dans un pneumotachomètre, l'expiration forcée étant répétée et la performance la meilleure choisie.

Les volumes expiratoires étant déterminés dans un même temps (les volumes "expirés"), il était facile de déterminer le débit maximum instantané à un moment donné du cycle ventilatoire.

Nous avons utilisé deux techniques d'enregistrement :

- . enregistrement sur table traçante X-Y de la courbe débit-volume,
- . enregistrement simultané en fonction du temps du débit et du volume sur enregistreur photographique.

La seconde méthode a l'avantage de ne pas avoir d'inertie (absence d'inertie des galvanomètres à miroir), mais elle oblige à faire des tracés et des calculs.

La première méthode donne immédiatement les débits instantanés.

- cette méthode est plus sensible que la spirométrie classique.

Ceci est une notion retenue par de nombreux auteurs :

TESSIER et coll. 1976

GRIMAUD et coll. 1976

TINKELMAN et coll. 1976

Elle semble cependant moins sensible que la mesure des résistances des voies aériennes (R_{va}) mais d'un emploi plus facile (GRIMAUD et coll. 1976).

BEDU et KOROBAEFF (1977) dans une revue des méthodes d'explorations fonctionnelles des petites voies aériennes insistent sur la précocité des modifications des débits instantanés dans la maladie asthmatique par rapport à d'autres méthodes.

TESSIER et coll. (1976) insistent également sur la précocité des modifications des débits instantanés.

- cette méthode est très utilisée chez les anglo-saxons et les scandinaves dans l'asthme d'exercice, et nous avons pu comparer ainsi nos résultats.

(KIVILOOG, 1973 ; EGGLESTON et GUERRANT, 1976 ;
GRILLIAT et coll. 1977 ; LAITINEN, 1974)

- trois paramètres sont ainsi déterminés :

. le PFR (Peak Flow Rate), débit expiratoire maximum, mais qui est trop effort dépendant et ne correspondant donc que peu à une modification du calibre bronchique.

(BOUHUYS, 1974 ; FUEKI et coll. 1976)

Cependant, le PFR reste un critère très utilisé en matière d'asthme d'exercice et nous rapportons nos résultats.

. les débits à 50 % et 25 % de la capacité vitale.

Certains leur préfèrent la détermination du débit à 60 % de la capacité totale (LAVAL et coll. 1973 ; GRIMAUD et coll. 1976 ; FUEKI et coll. 1976).

Nous préférons la détermination par rapport à la capacité vitale, car plus facile, et le calcul du volume résiduel indispensable dans la détermination de la capacité totale nous semble également entaché d'erreurs, du fait de l'augmentation de ce VR lors d'un syndrome obstructif, donc modification de ce VR en cas de réponse positive à l'épreuve d'exercice.

Le débit à 50 % de la CV nous servira de critère pour juger de la réponse à l'exercice. L'intérêt de cette valeur est reconnu par TESSIER et coll. (1976).

Le débit à 25 % de la CV est également d'un grand intérêt dans l'asthme quand il y a bronchospasme au niveau des petites voies aériennes (BOUHUYS, 1974).

La comparaison entre les résultats obtenus par ces deux derniers paramètres est d'un grand intérêt pour essayer de préciser le lieu d'obstruction (Cf plus loin).

——— 2 - Le mode d'exercice

- Le cycle a été utilisé dans notre étude car il semble plus adapté à une étude sur des patients non entraînés.

Classiquement, le cycle est moins asthmogénique que la course sur tapis roulant (SILVERMAN et coll. 1972 ; FITCH et GODFREY, 1976).

Ce fait n'est pas retrouvé par FITCH et MORTON (1971) qui, chez 40 asthmatiques, ne trouvent pas de différence significative entre la course et le cycle sur le bronchospasme post-exercice apprécié par la chute du VEMS.

Ceci est confirmé par MILLER et coll. (1975) chez 13 asthmatiques adultes : pas de différence entre cycle et course sur tapis roulant.

Nos résultats montrent l'intérêt du cycle dans l'asthme d'exercice.

- La durée de l'exercice est de 10 minutes, ce qui est actuellement reconnu par de nombreux auteurs (GODFREY et coll. 1973 ; KIVILOOG, 1973 ; MORTON et coll. 1973).

Ainsi tous ces auteurs préconisent des exercices d'une durée de 8 à 12 minutes depuis le travail de JONES et coll. (1962) : ces auteurs comparent chez 21 enfants asthmatiques un exercice de courte durée (1 à 2 minutes de course) qui n'entraîne qu'une bronchodilatation, jugée sur l'augmentation du VEMS, maximum 30 secondes à une minute après la fin de l'exercice, à un exercice prolongé (8 à 12 minutes de course) qui entraîne une bronchodilatation pendant l'exercice puis une bronchoconstriction après la fin de l'exercice, maximale 5 minutes après la fin de l'exercice.

Des exercices de durée nettement supérieure à 10 minutes ne donnent pas de résultat meilleur (FITCH et GODFREY, 1976).

- L'intensité de l'exercice fut jugée sur l'accélération de la fréquence cardiaque de façon à obtenir une fréquence cardiaque égale à 90 % environ du pouls maximum en fonction de l'âge.

La fréquence cardiaque maximale était atteinte au bout de 3 à 4 minutes d'exercice et maintenue jusqu'à la fin de l'exercice, en faisant varier la puissance de façon à assurer une vitesse de pédalage identique et entre 60 et 80 tours par minute.

CAHEN et coll. (1975) montrent que la courbe de fréquence cardiaque maximale en fonction de l'âge, dans une population en majorité française, s'inscrit au-dessus de la courbe théorique ($220 - \text{âge}$) telle qu'elle est préconisée par ANDERSON et coll. (1971) et surtout ASTRAND et RODAHL (1973). Cf figure 1.

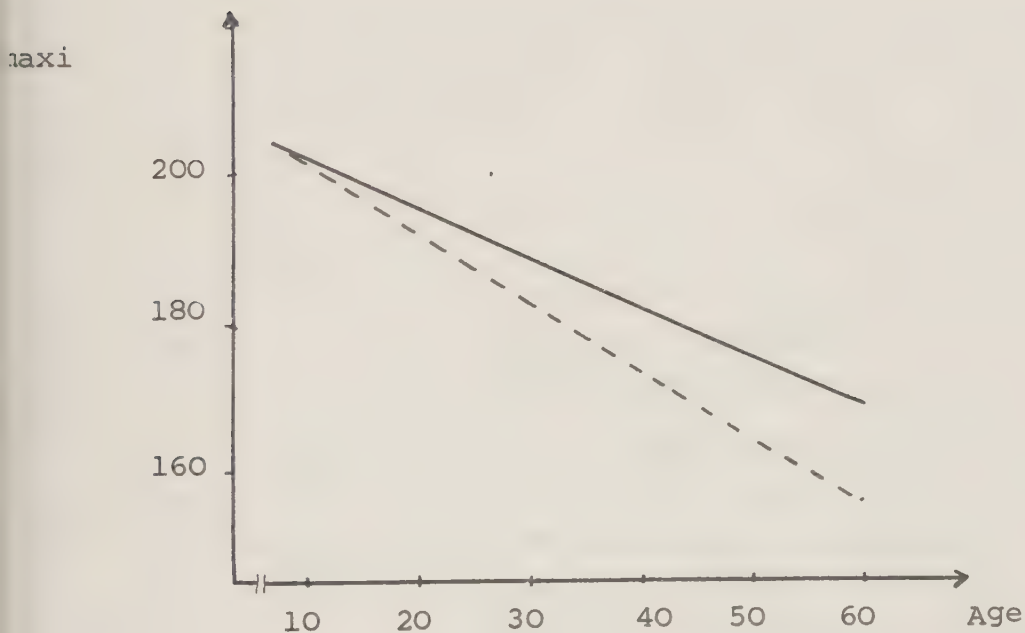


Figure 1 : Courbes théoriques de la fréquence cardiaque maximale en fonction de l'âge.

en trait plein : courbe obtenue par CAHEN et coll. dans une population de 325 malades d'origine en majorité française,

en trait discontinu : courbe théorique, d'après ASTRAND et RODAHL.

Figure empruntée à CAHEN et coll. (1975)

Ceci correspond à un effort à 80 % du $\dot{V}O_2$ Max (80 % de la consommation maximale d'oxygène).

Dans l'asthme d'exercice, la fréquence cardiaque apparaît comme un critère très employé pour surveiller si l'exercice est suffisant (SILVERMAN et coll. 1972 ; MORTON et coll. 1973 ; FITCH et GODFREY, 1976 ; GRIFFITHS et coll. 1972 ; OREHEK et coll. 1975).

—— 3 - Le dosage des catécholamines

- On ne rapporte pas les résultats de l'excrétion urinaire des catécholamines par rapport au temps car il s'avère que l'on n'a pas toujours une appréciation précise de la diurèse sur des intervalles de temps limités.

Il est préférable d'exprimer les métabolites urinaires rapportés à l'excrétion de créatinine puisque l'on sait que la filtration rénale des catécholamines est parallèle à celle de la créatinine (Thèse de JUCHMES, 1977).

- Nous avons préféré le dosage des catécholamines urinaires :

- . d'abord pour des raisons technologiques : dosage plus facile à mettre en oeuvre que pour les catécholamines plasmatiques ;
- . d'autre part pour des raisons physiologiques, car les urines sont un compartiment d'accumulation dans lequel on est sûr de retirer la totalité de la réponse adrénergique alors que cette réponse adrénergique n'est décelable dans le plasma qu'à un instant donné, ce qui impose alors une chronologie dans les prélèvements sériques, difficile à déterminer, une réponse suffisamment intense.

B - Discussion des résultats

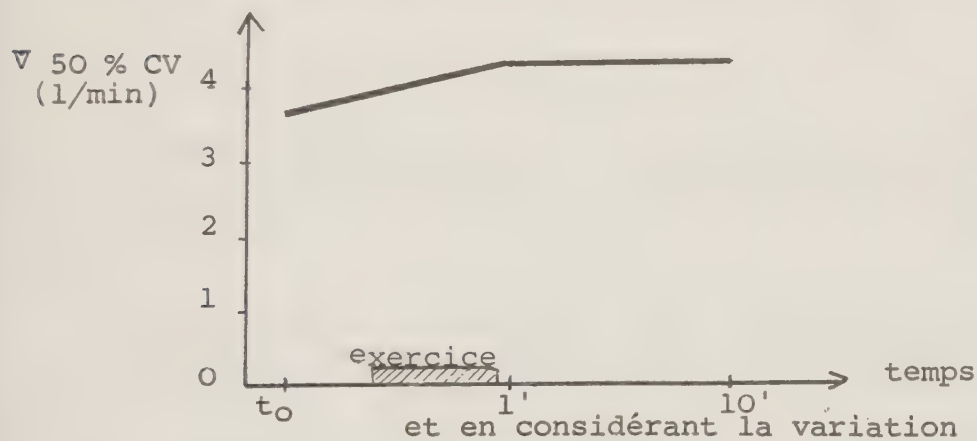
1 - La réponse à l'exercice de la fonction respiratoire

a) réponse d'un sujet témoin (Cf courbe n°1)

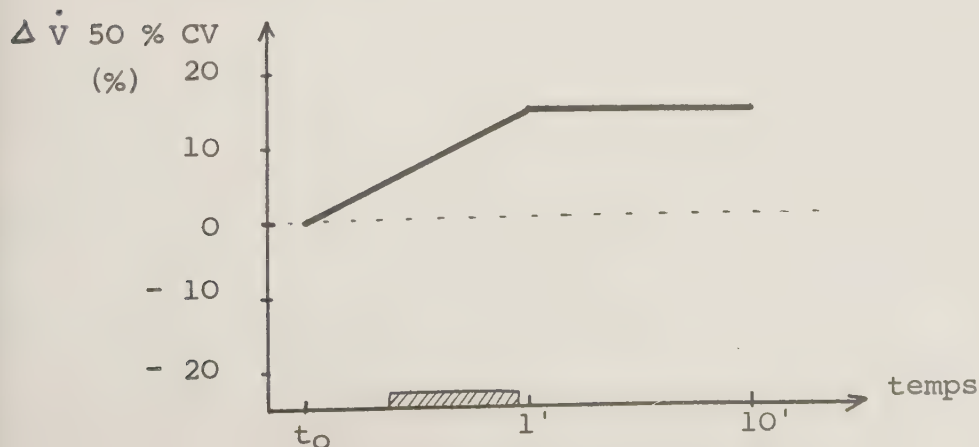
Mr RUE. 27 ans FC = 172
200 W

	Repos	1'	$\Delta \dot{V} \text{ à } 1'$ (%)	10'	$\Delta \dot{V} \text{ à } 10'$ (%)
CV (l)	4,03	4,03	0	4,54	+12,6
PFR (l/min)	8,89	9,70	+ 9,1	9,70	+ 9,1
$\dot{V}$ 50%CV (l/min)	3,70	4,27	+15,4	4,26	+15,1
∇ 25%CV (l/min)	1,40	1,90	+36,4	1,20	-14,2

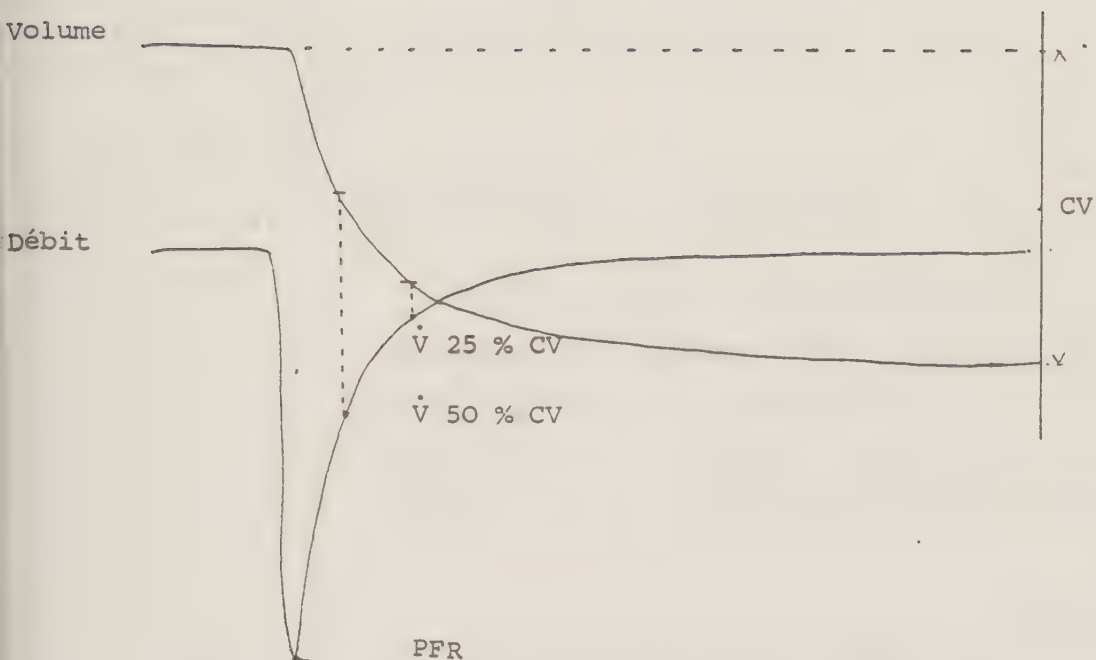
Une représentation graphique est alors possible
en considérant par principe le débit à 50 % CV,



par rapport à t_0 :



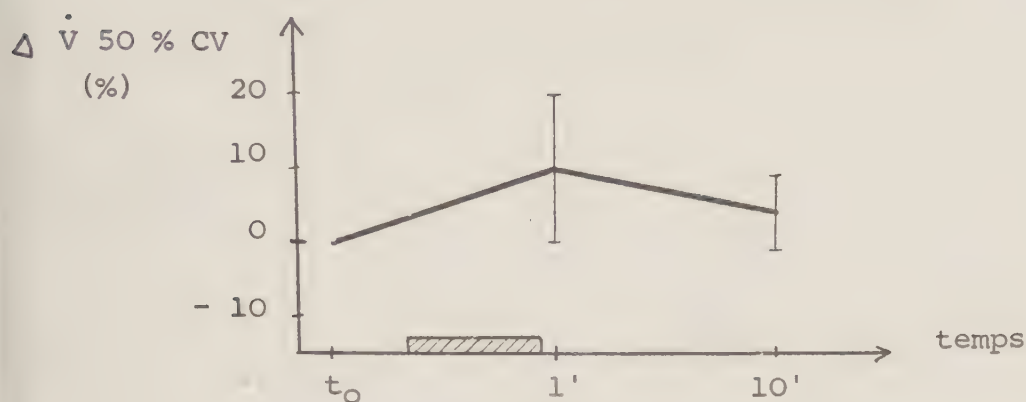
COURBE n°1



Enregistrement simultané en fonction du temps, du débit et du volume, sur enregistreur photographique lors d'une expiration forcée.

Dans le cas du sujet étudié, les courbes sont à peu près identiques au repos, puis 1' et 10' après l'exercice.

Ainsi chez nos 12 témoins, la réponse peut-elle apparaître sur un tel graphique :



Nous constatons donc chez nos 12 témoins :

- une bronchodilatation légère une minute après la fin de l'exercice ($\Delta = + 9,2 \pm 11.5$) ;
- une ventilation normale, identique au repos, 10 minutes après la fin de l'exercice ($\Delta = + 3,6 \pm 5.2$)

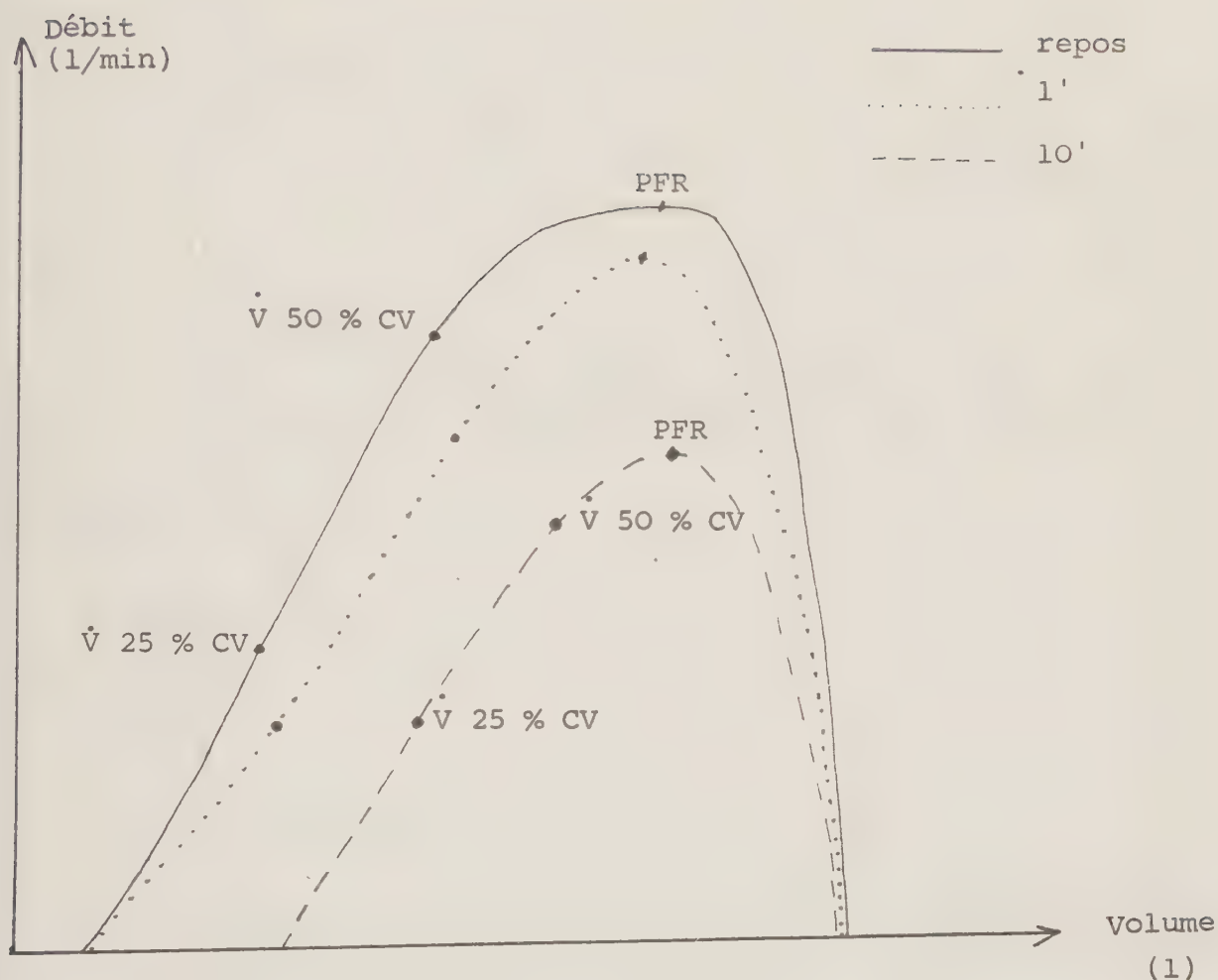
b) réponse d'un sujet type : asthmatique qui présente un bronchospasme après l'exercice.

Mme LAN. 27 ans, asthmatique épisodique (une crise par mois au repos). Notion à l'interrogatoire d'asthme à l'exercice.

Spirométrie de repos normale.

(Cf courbes n°2)

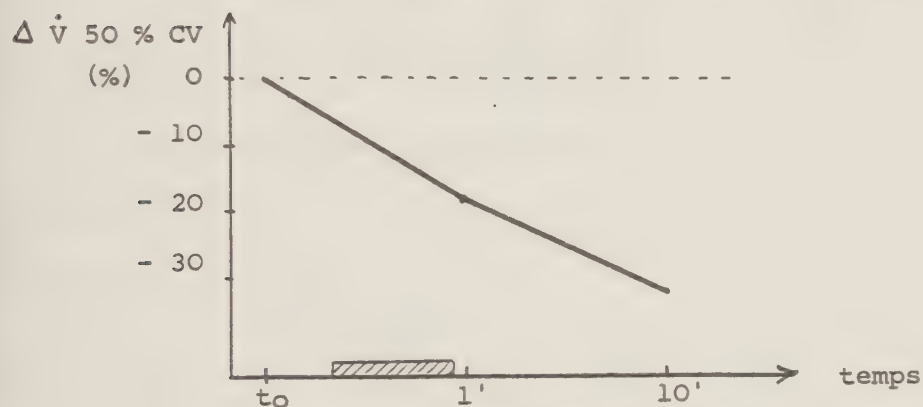
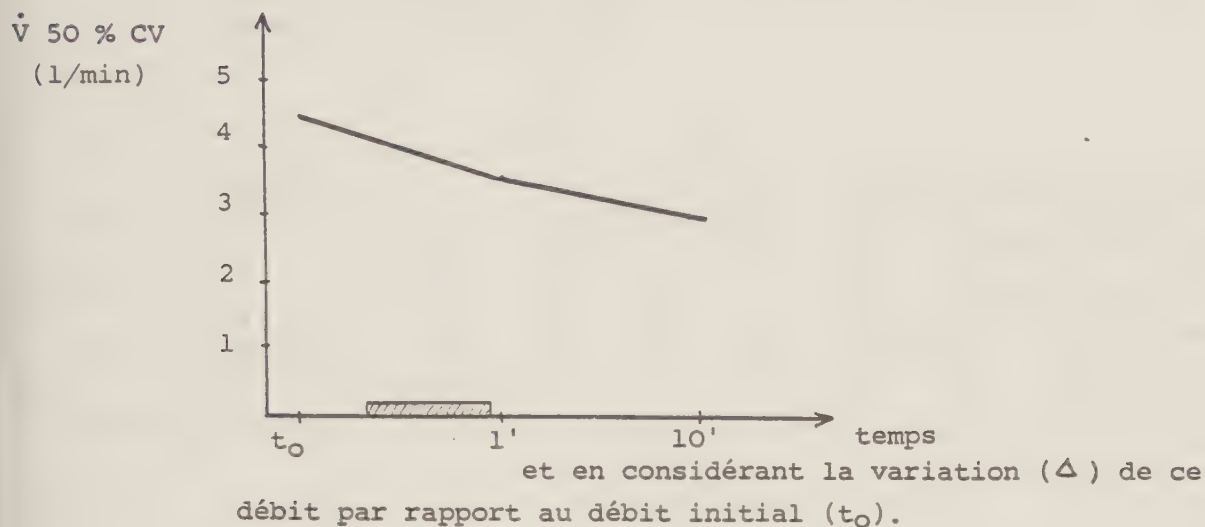
	REPOS	1'	(%) à 1'	10'	(%) à 10'
CV	4,4	4,4	0	3,1	- 29,5
PFR	5,3	4,9	-7,5	3,55	- 33
$\dot{V}$ 50 %CV	4,5	3,7	-17,7	3,0	- 33,3
$\dot{V}$ 25 %CV	2,11	1,63	-22,7	1,63	- 22,7



Enregistrement de la courbe débit-volume sur table traçante X - Y.
 Pour la commodité de la lecture, les tracés aux temps t_0 , 1' et 10' sont superposés.

COURBES n° 2

Une représentation graphique est également possible en considérant le débit à 50 % CV :



On constate chez ce sujet une bronchoconstriction déjà nette une minute après la fin de l'exercice (diminution du débit), très marquée 10 minutes après la fin de l'exercice.

Cliniquement, 10 minutes après la fin de l'exercice, on notait à l'auscultation des sibilants.

Nous verrons plus loin nos résultats globaux.

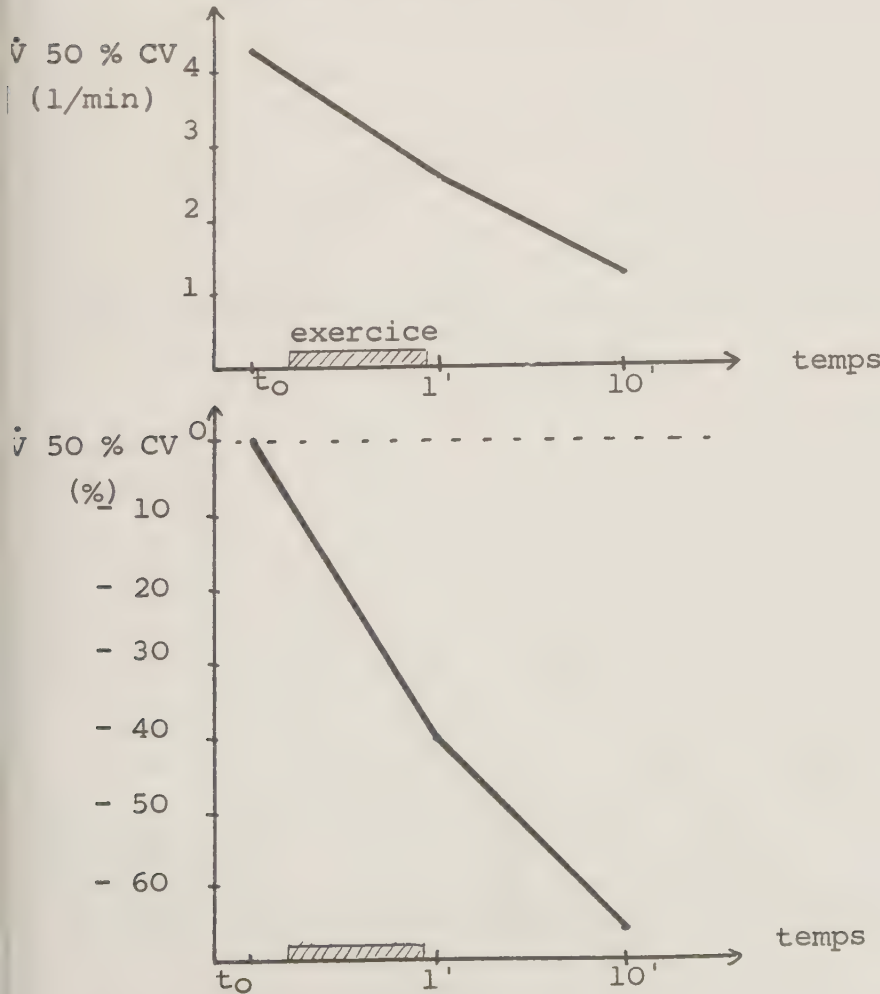
2ième exemple :

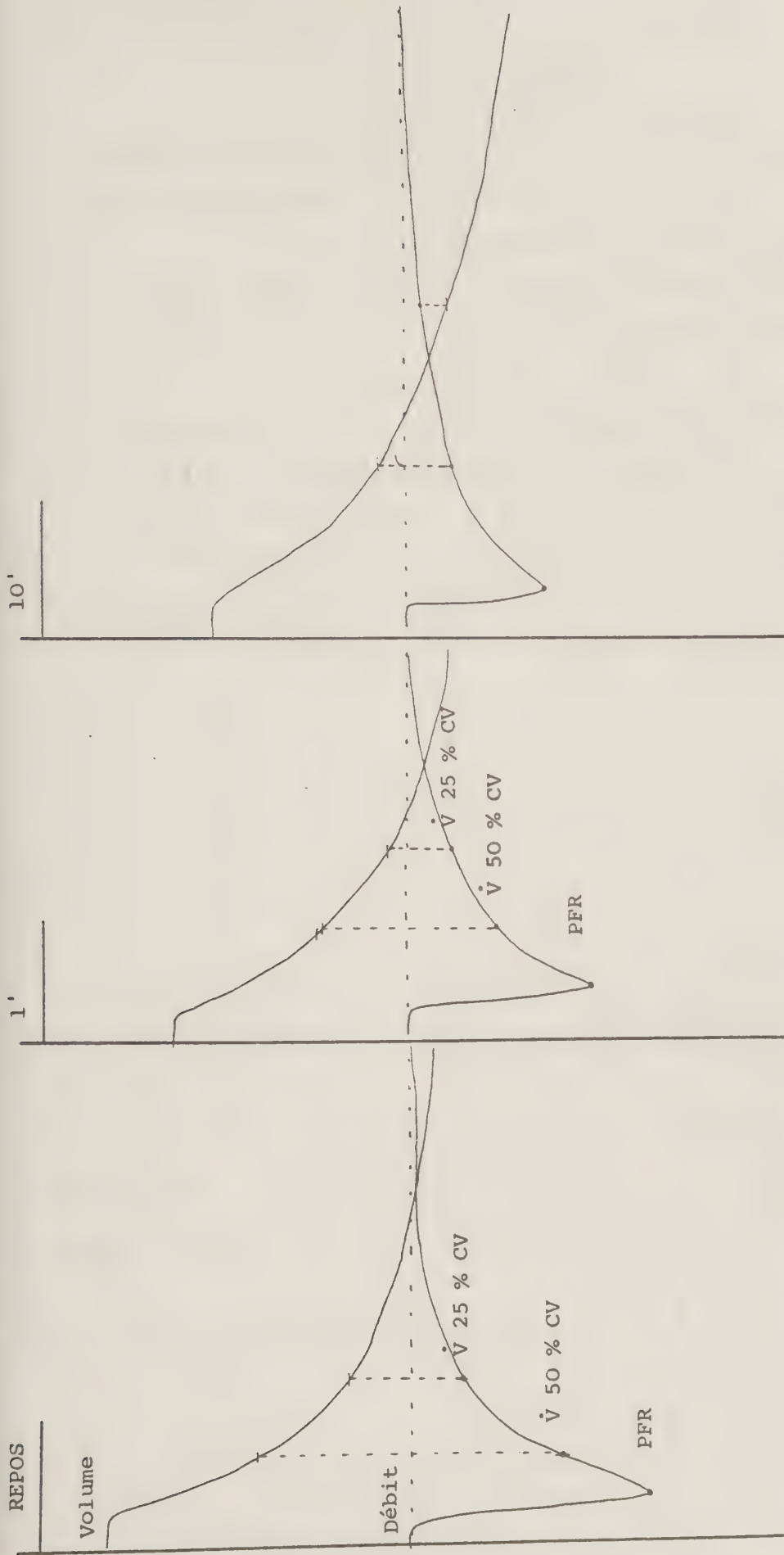
Mr SOL. 22 ans, asthmatique depuis plusieurs années, une crise par mois environ au repos, asthme d'exercice positif à l'interrogatoire. Polysensibilisation et Ig E non spécifiques très élevées. (Cf courbes n°3)

	Repos	1'	$\Delta 1'$ (%)	10'	$\Delta 10'$ (%)
CV	5,4	4,77	- 11,6	5,04	- 6,6
PFR	7,02	5,21	- 25,7	4,02	- 42,7
$\dot{V}$ 50%CV	4,26	2,60	- 38,9	1,34	- 68,5
$\dot{V}$ 25%CV	1,42	1,34	- 5,6	0,55	- 61,2

Epreuve d'exercice
(200 Watts, FC = 174)
positive avec sibilants
à l'auscultation après
la fin de l'exercice.

Représentations graphiques :





Nous reproduisons les courbes obtenues (enregistrement simultané en fonction du temps, du débit et du volume sur enregistreur photographique).

COURBES n°3

c) cas particuliers

Certains malades furent envoyés au laboratoire d'exploration fonctionnelle respiratoire pour bilan d'une dyspnée asthmatiforme suivant exclusivement l'exercice.

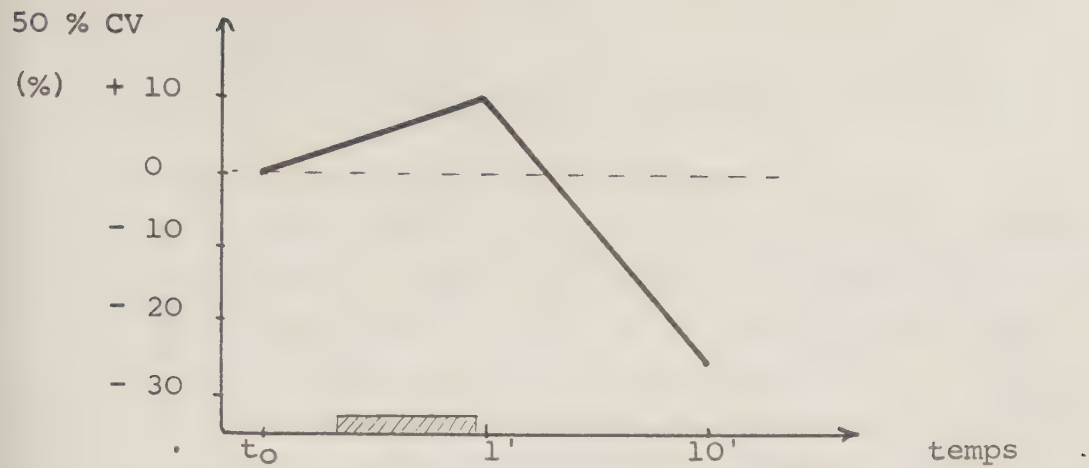
C'est le cas de Mme DUR., 27 ans, sans antécédent, n'ayant jamais présenté de crise d'asthme au repos, mais présentant une dyspnée uniquement après un exercice, ayant peu à peu obligé l'arrêt de tout sport.

La spirométrie de repos est normale ; le test à l'acétylcholine est négatif à 4000 gammas.

L'épreuve d'exercice au laboratoire fait apparaître une crise de dyspnée après la fin de l'exercice (maximum à 10 minutes). Il existe à ce moment des sibilants à l'auscultation.

L'enregistrement des débits instantanés (courbe débit-volume) confirme ce bronchospasme.

	Repos	1'	à 1' (%)	10'	à 10' (%)
CV	3,32	3,75	+12,9	3,08	- 7,2
PFR	4,1	4,6	+12,1	3,1	-24,3
✓ V 50%CV	3,7	4,1	+10,8	2,75	-25,6
✓ V 25%CV	2,2	3,01	+36,8	1,65	-25



Ainsi l'on note : - une bronchodilatation discrète une minute après la fin de l'exercice (augmentation des débits expiratoires) ;

- une bronchoconstriction secondaire, bien marquée 10 minutes après la fin de l'exercice.

Dans notre série de 50 asthmatiques, nous avons trois malades (Mme DUR., Mme BAS., Mme KIL.) qui ont des crises d'asthme seulement après un exercice, sans crise au repos.

L'exercice étant un stimulus au même titre que la poussière ou l'"allergie", agissant sur une bronche hyperréactive, peut très bien être le seul stimulus susceptible de provoquer un bronchospasme.

d) résultats globaux

- Fréquence de l'asthme d'exercice.

En prenant comme critère de positivité de l'épreuve d'exercice une chute du débit à 50 % de la CV supérieure ou égale à 15 %, 10 minutes après la fin de l'exercice, par rapport au débit initial avant exercice, nous avons donc 22 sujets sur nos 50 asthmatiques testés qui présentent un bronchospasme post-exercice, ce qui fait 44 % de réponse positive à l'exercice.

Ainsi :

ASTHMATIQUES	→	28 REPONSES NEGATIVES
	→	22 REPONSES POSITIVES (44 %)
dont :	{	$\Delta \leq - 20 \% : 18$ (asthme d'exercice) certains
	{	$- 15 \% \leq \Delta < - 20 \% : 4$ (asthme d'exercice) très probable

Nos résultats concordent avec les données de la littérature.

Nous indiquons dans un tableau global, quelques résultats d'autres auteurs, en comparaison avec nos résultats, en précisant :

- le nombre de sujets testés et le nombre de résultats positifs ;
- le pourcentage d'asthme d'exercice ;
- les critères retenus pour considérer une réponse comme positive ;
- le mode d'exercice utilisé.

FREQUENCE DE L'ASTHME D'EXERCICE

AUTEURS	Nb/sujets testés	%	CRITERES	MODE D'EXERCICE
résultats (1978)	22 / 50	44 %	$\dot{V}$ 50%CV 15 %	Cycle
IAKER et coll. 1976	6 / 14	42 %	↘ PFR ≥ 30 %	Cycle
LLIAT et coll. 1977	46 / 76	60 %	↘ PFR ≥ 10 %	Cycle
	37 / 76	48 %	↘ PFR ≥ 20 %	"
HEK et coll. 1975	19 / 75	25 %	↘ VEMS ≥ 20 %	Tapis roulant
CH et MORTON 1971	28 / 40	72 %	↘ VEMS ≥ 25 %	Tapis roulant
PIUS et coll. 1970	22 / 52	42 %	↘ PFR ≥ 25 %	Cycle
ES et coll. 1972	19 / 21	90 %	↘ VEMS ≥ 25 %	Tapis roulant
et coll. 1973	11 / 19	58 %	↘ PFR ≥ 10 %	Tapis roulant
ILOOG 1973	33 / 57	58 %	↘ PFR ≥ 15 %	Cycle
1970	54 / 114	47 %	↘ PFR ≥ 10 %	Tapis roulant
	45 / 114	39 %	↘ PFR ≥ 15 %	"
IN et coll. 1976	24 / 30	80 %	↘ VEMS ≥ 20 %	Course libre
ETINEN 1974	11 / 31	36 %	↘ PFR ≥ 15 %	Cycle
LESTON 1976	34 / 48	71 %	↘ PFR ≥ 20 %	Tapis roulant
GUERRANT				
ABORI et coll. 1976	84 / 134	63 %	↘ VEMS ≥ 15 %	Course libre

- Importance du bronchospasme post-exercice.

Il est apprécié en considérant les variations (Δ) des débits instantanés (PFR, $\dot{V}$ 50 % CV, $\dot{V}$ 25 % CV), en fonction du temps par rapport à l'exercice chez nos 22 asthmatiques ayant un bronchospasme à l'exercice. (Cf Tableau XI).

	PFR (%)		50 % CV		25 % CV	
	1'	10'	1'	10'	1'	10'
Asthmatiques	- 9	- 29	- 4.6	- 34.5	+ 7	- 28.3
+ à l'exercice (22)	± 4.6	± 3.1	± 6.8	± 3.1	± 8.7	± 5.1

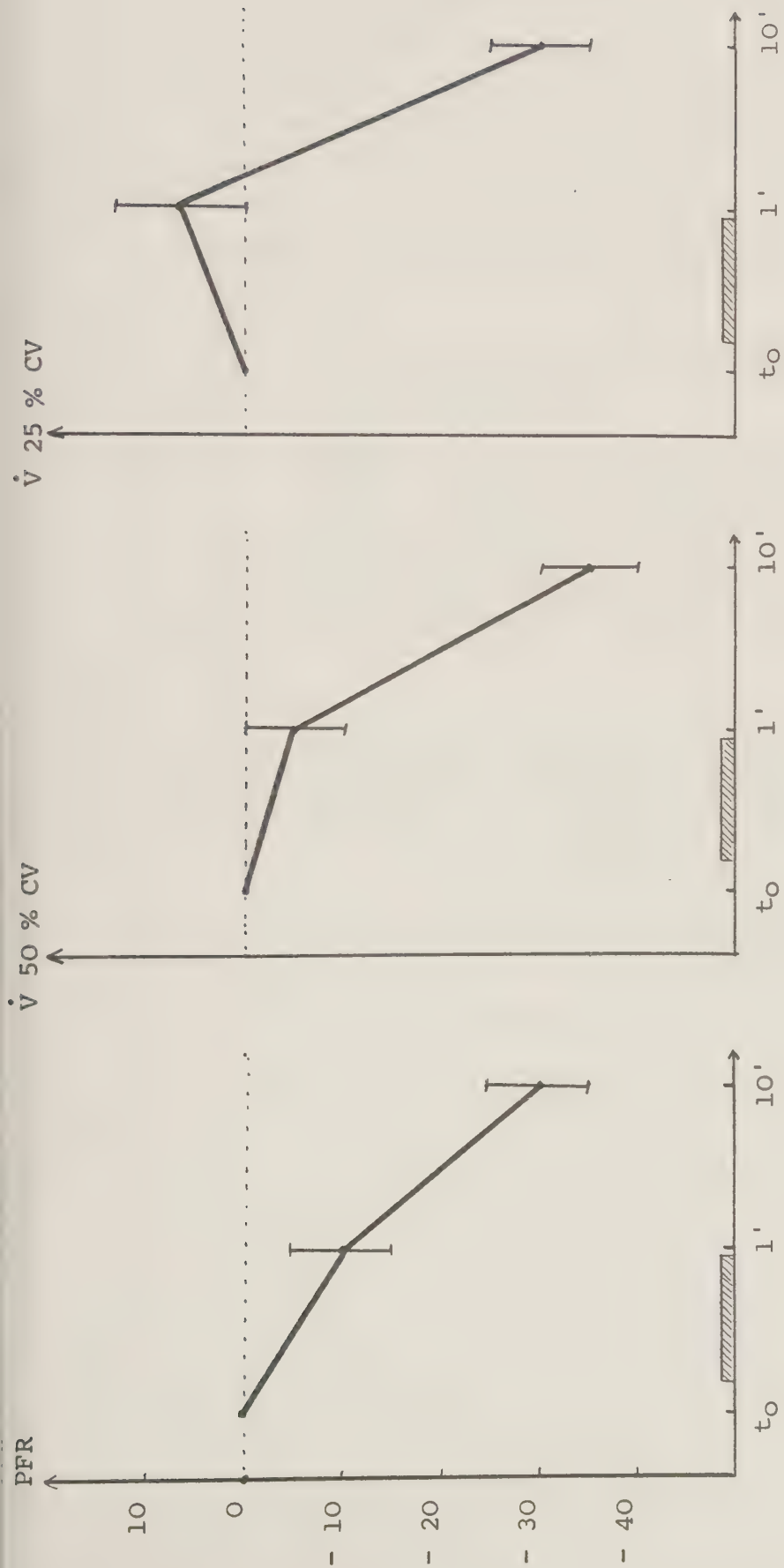
- Temps du bronchospasme post-exercice.

.En considérant toujours le débit à 50 % de la CV, chez nos 22 asthmatiques à l'exercice, on trouve une minute après la fin de l'exercice un discret bronchospasme ($\Delta = - 4.6 \% \pm 6.8$) ; le bronchospasme s'aggrave ensuite et est maximum à 10 minutes. .Nous n'avons pas retrouvé la bronchodilatation qui suit classiquement la fin de l'exercice puisque, une minute après la fin de l'exercice, nous avons seulement 8 sujets qui ont un débit à 50 % CV supérieur au débit de repos. Par contre, la mesure du débit à 25 % CV permet de retrouver cette bronchodilatation qui suit immédiatement l'exercice.

Donc, dans l'ensemble nous avons une bronchoconstriction presque immédiate (une minute) après la fin de l'exercice, et qui s'accroît pour être maximale 10 minutes après la fin de l'exercice.

- Le lieu de l'obstruction.

Le PFR étant trop "effort dépendant", nous ne considérerons que les débits à 50 % et 25 % de la CV, ce dernier étant plus significatif d'une obstruction au niveau des petites voies aériennes.



Importance du bronchospasme post-exercice

TABEAU XI

MILDON et coll. (1974), considérant le débit à 60 % du volume total, montrent que le lieu d'obstruction dans l'asthme d'exercice se situe au niveau des gros troncs ("large airways").

CHAN-YEUNG et coll. (1976) montrent, en utilisant l'hélium, que chez la plupart des asthmatiques le siège de l'obstruction est vraisemblablement situé dans les grosses voies aériennes, lors des crises.

GODFREY et coll. (1974) utilisent une méthode très particulière : ils font inhaler des particules de cromoglycate de tailles différentes :

- . celles de 2 microns de diamètre protègent contre l'asthme d'exercice ;
- . celles de 11,7 microns restent sans effet protecteur chez la plupart des asthmatiques.

Ils concluent que ce sont les voies aériennes les plus étroites qui sont le site d'action du cromoglycate dans l'asthme d'exercice, et qu'elles sont le siège dominant de la bronchoconstriction.

- Corrélation entre l'asthme d'exercice et le terrain.

Nous n'avons pas trouvé de relation entre la réponse à l'exercice et :

- le résultat des tests cutanés,

- le taux des Ig E,
- le résultat du test à l'acétylcholine,
- le sexe : chez nos 22 asthmes à l'exercice,
12 femmes et 10 hommes,
- l'âge.

2 - L'excrétion urinaire des catécholamines

Nos résultats montrent une excrétion urinaire des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) significativement plus importante chez les asthmatiques, par rapport aux témoins, que ce soit avant ou après exercice.

Par contre :

- il n'y a pas de modification significative des taux d'excrétion par l'exercice, quelles que soient les catégories ;
- il n'y a pas de différence significative entre les 2 populations d'asthmatiques.

Ainsi, entre les taux de catécholamines des asthmatiques et des témoins, il existe un facteur de multiplication du même ordre pour les deux amines : on ne peut ainsi évoquer un phénomène plus glandulaire que sympathique mais, au contraire, il existe une stimulation unitaire de tout le système adrénergique.

On peut expliquer l'absence de modification des taux d'excrétion des catécholamines lors de l'exercice, dans notre étude, par un mécanisme de recaptage :

Madame PEYRIN (1978, communication personnelle), perfusant par voie intraveineuse de la noradrénaline à un débit égal à trois fois au moins le débit sympathique normal, montre que le taux de noradrénaline plasmatique ne s'élève significativement seulement au bout de la vingtième minute de perfusion.

Ainsi, l'hypersecrétion des catécholamines n'apparaît pas, probablement parce-que les catécholamines libérées sont recaptées (recaptage neuronal essentiellement), et si la sécrétion n'a pas atteint une valeur seuil suffisamment élevée, il n'y a pas de changement ni du taux plasmatique, ni du taux urinaire. (IVERSEN, 1973 - PEYRIN et DALMAZ, 1975).

Nous verrons plus loin comment interpréter ces résultats dans la pathogénie de l'asthme d'exercice.

3 - L'acide lactique

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les taux d'acide lactique après exercice suivant la réponse à l'exercice.

Chez nos asthmatiques :

	Taux d'acide lactique (mg)
- Epreuve d'exercice +	51.9 $\pm$ 4.2
- Epreuve d'exercice (-)	57.5 $\pm$ 4.9

4 - La protection par le cromoglycate

11 sujets ont été testés un second jour avec traitement par le cromoglycate disodique préventif.

9 sujets bénéficient de ce traitement préventif.

En revanche, chez 2 sujets le traitement préventif ne modifie absolument pas la réponse à l'exercice.

Nos résultats confirment ceux de la littérature (qui seront développés dans la thérapeutique).

C - Hypothèses pathogéniques

Le problème est donc de savoir pourquoi chez certains asthmatiques l'exercice produit un bronchospasme ; de très nombreux travaux ont essayé de préciser ce point, et nous allons aborder tour à tour les différents mécanismes suspectés pour essayer ensuite de faire une synthèse.

Nous envisagerons donc :

- le rôle du sympathique bêta et alpha,
- le rôle du parasympathique,
- divers autres facteurs (hyperventilation...),
- la libération d'une substance bronchoconstrictive.

1 - Rôle du sympathique bêta

Plusieurs études ont montré le rôle protecteur des bêta-sympathicomimétiques et le rôle au contraire aggravant des bêta-bloquants dans l'apparition du bronchospasme post-exercice.

. MARCELLE et coll. (1972) , utilisant comme exercice la course sur tapis roulant, entraînent un bronchospasme post-exercice chez 2 de leurs 6 asthmatiques.

Utilisant le propranolol en aérosol avant l'exercice, ils montrent que ce dernier démasque un bronchospasme post-exercice chez les 4 asthmatiques qui n'avaient pas présenté de bronchospasme lors du premier exercice.

Chez les témoins, il se produit également une bronchoconstriction légère à la suite de l'exercice.

Donc, le blocage des bêta-récepteurs par le propranolol facilite l'apparition du bronchospasme post-exercice chez l'asthmatique.

SLY et coll. avaient déjà montré en 1967 que l'administration au préalable de propranolol augmentait l'effet bronchoconstricteur de l'exercice.

. Inversement, de nombreuses études ont montré que

l'administration avant l'exercice de bêta-sympathicomimétiques prévient souvent le bronchospasme.

CHAN-YEUNG et coll. (1971), utilisant l'Isoprotérénol en aérosol dix minutes avant le début de l'exercice, chez 3 sujets qui présentent un asthme à l'exercice, montrent que ce produit empêche l'apparition du bronchospasme après un nouvel exercice.

MORSE et coll. (1976), utilisent en double aveugle l'Orciprénaline et la Terbutaline (BRICANYL_R) et montrent que ces deux produits donnés avant l'exercice diminuent de façon significative par rapport à un placebo le bronchospasme post-exercice.

ANDERSON et coll. (1975), chez 18 asthmatiques, montrent que la Terbutaline en préventif ne modifie pas la réponse à l'exercice (bronchospasme), mais entraîne une bronchodilatation, jugée sur le PFR, très significative.

En revanche, un aérosol de Fénotérol empêche le bronchospasme post-exercice.

POPPIUS et SALORINNE (1973), utilisant le SALBUTAMOL en aérosol, 15 minutes avant l'exercice, chez 24 sujets qui présentent un asthme d'exercice, montrent que ce produit n'est pas très efficace pour empêcher le bronchospasme post-exercice.

GODFREY et KONIG (1976), au contraire, montrent, chez 15 enfants qui présentent un asthme d'exercice, que le Salbutamol utilisé en préventif en aérosol, protège tous ces asthmatiques (100 % de bons résultats).

. On voit donc l'importance du sympathique bêta dans la pathogénie du bronchospasme post-exercice puisque :

- le blocage des récepteurs bêta accroît l'effet bronchoconstricteur de l'exercice ;
- alors que les sympathomimétiques bêta diminuent cet effet.

Ceci rejoint la théorie bêta-adrénergique de l'asthme, proposée par SZENTIVANYI (1968), selon laquelle il existerait chez l'asthmatique un bêta blocage spontané.

Ceci est repris par NELSON (1975) qui note une diminution de la réponse du système bêta-adrénergique aux catécholamines chez l'asthmatique.

L'intrication avec le système alpha permet une approche intéressante de la pathogénie du bronchospasme.

2 - Rôle du sympathique alpha

Une autre théorie du bronchospasme post-exercice invoque la stimulation des alpha-récepteurs bronchiques.

. MARCELLE et coll. (1972) montrent que le blocage des récepteurs bronchiques alpha-adrénergiques par l'inhalation de phentolamine protège efficacement de l'effet bronchoconstricteur lié à l'exercice, chez tous leurs sujets asthmatiques (6 sur 6), qu'ils soient ou non traités au préalable par le propranolol.

BEIL et KOCK (1978) inhibent l'asthme d'exercice chez 7 sujets sur 9 en utilisant un aérosol de phentolamine (10 mg).

PATZL et coll. (1976), chez 13 asthmatiques, qui présentent un asthme d'exercice, montrent que la Thymoxamine (alpha-bloquant) utilisée en inhalation entraîne une protection importante chez 12 des 13 sujets.

Avec l'Indoramine, les résultats sont divergents :

BIANCO et coll. (1974) obtiennent un effet bronchodilatateur au repos et un effet préventif sur le bronchospasme post-exercice chez tous les asthmatiques.

SEALE et coll. (1976), utilisant le même produit à des doses équivalentes, également par voie orale, notent un effet bronchodilatateur au repos, mais ils n'observent pas d'effet préventif sur le bronchospasme post-exercice.

Comme le suggère SEALE, ces divergences sont peut-être à rattacher à une méthodologie différente ?

L'Indoramine a, en outre, une action antihistaminique mais qui n'explique pas son action préventive sur l'asthme d'exercice.

. Nous savons que l'excitation des récepteurs alpha-bronchiques, bronchoconstricteurs, se fait par l'intermédiaire des catécholamines, surtout la Noradrénaline.

GRIFFITHS et coll. (1972) montrent que l'exercice entraîne une augmentation de l'adrénaline et de la noradrénaline (taux plasmatique), plus importante chez les asthmatiques que chez les témoins.

L'augmentation est significative chez les asthmatiques par rapport aux témoins seulement pour les dosages de noradrénaline.

Les prélèvements sanguins sont effectués au repos puis immédiatement après la fin de l'exercice et 10 minutes après la fin de l'exercice.

Le VEMS est déterminé avant et immédiatement après la fin de l'exercice ; ceci ne permet pas de juger correctement du bronchospasme post-exercice, qui classiquement apparaît plus tardivement (5 à 10 minutes après la fin de l'exercice).

Ainsi, on ne peut juger les variations dans les taux sériques des catécholamines en fonction de la réponse à l'exercice.

ANDERSON et coll. (1976), comparant le taux sérique de noradrénaline entre les asthmatiques et les témoins, avant, pendant et 5 minutes après la fin d'un exercice de course à pied pendant 8 minutes, ne trouvent pas de différence significative entre les asthmatiques et les témoins, mais une augmentation des taux sériques pendant l'exercice alors qu'il existe à ce moment là une bronchodilatation.

MARCELLE et coll. (1972), étudiant l'excrétion urinaire des catécholamines avant et après l'exercice, montrent que l'exercice provoque chez les asthmatiques et les témoins une nette augmentation du taux des catécholamines, particulièrement

de la noradrénaline. Cette augmentation est plus ou moins identique chez les témoins et les asthmatiques.

Nous reproduisons le tableau de leurs résultats.

SUJETS	ADRENALINE ng/min		NORADRENALINE ng/min	
	Avant	Après	Avant	Après
A	9	4.5	82	212
T	9	16	74	241

Excrétion urinaire des catécholamines : moyenne chez 2 asthmatiques et 8 témoins (emprunté à MARCELLE et coll. 1972)

Cependant, on peut estimer :

- que ce dosage repose sur un nombre de sujets trop réduit (2 asthmatiques),
- que l'expression de l'excrétion urinaire des catécholamines rapportée au temps est sujette à caution.

SOIFER et coll. (1976) notent chez l'asthmatique une augmentation du taux sanguin des acides gras libres, pendant et après l'exercice, par rapport aux témoins : cette mobilisation des acides gras libres pourrait être expliquée par les catécholamines, mais d'autres facteurs entrent en jeu dont l'hypoglycémie par exemple.

Ces résultats ne sont d'ailleurs pas retrouvés par BARBORIAK et coll. (1973) qui notent au contraire des taux d'acides gras libres plasmatiques plus importants chez les témoins que chez les asthmatiques.

De toute façon, le dosage des acides gras libres semble être une méthode trop indirecte d'appréciation du métabolisme des catécholamines.

Plus récemment enfin RICHARSON-MOYA (1976) ne trouve pas d'augmentation significative de l'excrétion urinaire des catécholamines chez l'asthmatique et le témoin après l'exercice.

MORRIS et coll. (1972) notent au repos et chez l'enfant une excrétion urinaire d'adrénaline significativement plus élevée chez les asthmatiques par rapport aux témoins.

Témoins	:	2,7 ng/min $\pm$ 1,3
Asthmatiques	:	5,2 ng/min $\pm$ 2
(p < 0,001)		

Nos résultats montrent des taux de catécholamines élevés chez les asthmatiques par rapport aux témoins, sans modification par l'exercice.

Ainsi, il est possible avec MORRIS et coll. (1972) et en considérant nos résultats d'apporter une hypothèse :

Chez l'asthmatique, il existerait un défaut de réponse des récepteurs bêta-adrénergiques obligeant à un fonctionnement à un niveau d'adrénaline élevé.

Cette hyperstimulation surrénalienne, qui entraîne une sécrétion accrue d'adrénaline, provoque également un excès de noradrénaline.

Cette noradrénaline en excès, agissant au niveau des récepteurs alpha-bronchiques, entraîne une véritable prédisposition bronchique (hyperréactivité bronchique) à un bronchospasme.

Les bêta-bloquants entraînent une augmentation de la sécrétion surrénalienne, d'adrénaline et également de noradrénaline, et cet excès de noradrénaline agissant sur les alpha-récepteurs entraîne une bronchoconstriction.

Ce défaut de sensibilité des bêta-récepteurs à l'adrénaline est général, touchant aussi bien les bêta-récepteurs bronchiques que vasculaires (NELSON, 1975).

D'autres facteurs agissent sur cette bronche dès lors prédisposée.

3 - Le système parasympathique

Son rôle est à envisager.

. KIVILLOOG (1973), chez 57 asthmatiques, montre que 45 présentent un bronchospasme après inhalation de métacholine ; 33 ont un asthme d'exercice et font tous partie des sujets présentant un bronchospasme après inhalation de métacholine.

SOIFER et coll. (1976), chez 10 asthmatiques, obtiennent 10 bronchospasmes après aérosol de métacholine et 5 bronchospasmes après exercice ; ils font de l'asthme d'exercice une sous-classe d'asthmatique dont la sensibilité bronchique est simplement plus importante.

Nos résultats sont un peu différents de ceux de KIVILLOOG et coll. puisque nous avons des sujets qui présentent un bronchospasme post-exercice alors qu'ils n'ont pas de bronchospasme après aérosol d'acétylcholine à dose importante (2000 à 4000 gammas).

Peut-être peut-on estimer qu'une dose de 4000 Gammas est insuffisante dans le cas d'asthme bénin puisque l'on peut obtenir un bronchospasme dans le cadre d'asthmes bénins seulement à des doses supérieures (6000 à 10 000 gammas) comme le suggèrent CHARPIN et coll. (1964).

Il semble en fait que l'exercice ou l'acétylcholine soient deux moyens bien différents de juger une même sensibilité bronchique.

. Pour juger du rôle du parasympathique dans la genèse de l'asthme d'exercice, nous allons étudier l'action des vagolytiques dans la prévention de l'asthme d'exercice.

CROMPTON (1968) rapporte un cas inhabituel d'asthme d'exercice :

chez une femme de 40 ans, l'inhalation d'Isoprénaline avant l'exercice ne modifie pas la réponse à l'exercice,

alors que l'injection sous-cutanée d'Atropine entraîne une nette amélioration dans la réponse bronchique à l'exercice et prévient le bronchospasme.

TINKELMAN et coll. (1976) utilisant l'Atropine en aérosol 20 minutes avant l'exercice, à la dose de 0,1 mg par kg, empêchent le bronchospasme chez 17 sur 18 malades ayant un asthme d'exercice ; ce résultat est très significatif par rapport à un placebo ; les résultats sont jugés par l'utilisation du débit à 50 % de la CV ($\dot{V}$ 50 % CV).

Un résultat équivalent est obtenu par CHAN-YEUNG (1977) qui, utilisant le SCH 1000 (isopropyl-noratropine), note un effet préventif chez 8 sujets sur 9. Les résultats sont supérieurs à ceux obtenus par le cromoglycate.

GODFREY et KONIG (1976) rapportent des résultats appréciables par rapport à un placebo en utilisant d'Atropine.

Cependant, un certain nombre de travaux vont à l'encontre des résultats ci-dessus :

- KIVILOOG (1973), utilisant l'Atropine en aérosol, ne modifie pas la réponse bronchique à l'exercice ; il incrimine la concentration locale pour expliquer cet échec.

- CHAN-YEUNG (1971), utilisant l'Atropine en injection sous-cutanée, n'empêche pas le bronchospasme post-exercice.

- FISHER et HANSEN (1976), utilisant l'Atropine en intra-veineuse, ne modifient pas le bronchospasme post-exercice.

- ZIELINSKI et CHODOSOWSKA (1977), avec l'Atropine en intra-veineuse, obtiennent une protection chez seulement 2 malades sur 10.

- POPPIUS et SALORINNE (1973), utilisant le SCH 1000 en aérosol, ne modifient que très peu le bronchospasme post-exercice.

- BEIL et KOCK (1978), utilisant un ester d'Atropine en aérosol (60 mg), inhibent l'asthme d'exercice chez 3 sujets sur 6.

Dans l'ensemble donc les vagolytiques ont un

rôle préventif très décevant, inconstant.

Tout ceci fait penser que le système parasympathique joue un rôle peu important dans le mécanisme du bronchospasme induit par l'exercice.

4 - De nombreux facteurs ont été tour à tour étudiés dans l'asthme d'exercice ; leur rôle semble peu important et de toute façon non exclusif.

. L'hyperventilation

L'hyperventilation a été la première cause évoquée pour expliquer l'asthme d'exercice (HERXHEIMER, 1946).

CHAN-YEUNG et coll. (1971) estiment que l'asthme d'exercice est probablement un asthme dépendant de l'hyperventilation : en faisant respirer un mélange enrichi en CO_2 , ils entraînent une hyperventilation plus importante et un bronchospasme plus important.

Cependant :

SILVERMAN et coll. (1972) montrent, par l'étude du volume maximum minute (VMM), que l'hyperventilation est plus importante pendant un exercice sur cycle alors que le bronchospasme est plus important lors d'une course sur tapis roulant.

MAC FADDEN et coll. (1977), chez 8 asthmatiques, font une épreuve d'hyperventilation ; ceci n'entraîne pas de modification des paramètres étudiés (résistance à l'air, VEMS, débit à 50 % de la CV).

VASSALLO et coll. (1972) par le biais de l'hypocapnie, provoquent une hyperventilation qui entraîne une augmentation des résistances à l'écoulement de l'air alors qu'il n'y a pas de modification du VEMS (réponse trop faible pour être appréciée).

Plusieurs hypothèses ont été envisagées pour expliquer le rôle de l'hyperventilation :

- l'hyperventilation peut être un facteur mécanique qui agit sur les mécano-récepteurs hypersensibles et déclenche un

réflexe vagal, puisque l'Atropine prévient le bronchospasme induit par l'hyperventilation (CROMPTON, 1968);

- l'hyperventilation, produisant une hypocapnie, agit donc sur les chémo-récepteurs bronchiques ce qui déclenche l'asthme d'exercice.

Mais, on explique mal alors le délai entre l'exercice, donc l'hyperventilation, et l'apparition du bronchospasme souvent un peu retardé par rapport à la fin de l'exercice.

. L'hypocapnie

Conséquence de l'exercice, certains auteurs en ont fait la cause de l'asthme d'exercice (Mc NEILL et coll. 1963), ce qui n'exclut pas d'autres mécanismes.

Plusieurs travaux montrent que le fait de respirer un mélange enrichi en CO_2 empêche ou diminue le bronchospasme post-exercice (HERXHEIMER, 1972 ; VASSALLO et coll. 1972 ; FISCHER et HANSEN, 1976).

Cependant, comme le suggèrent REBUCK et READ (1968), le CO_2 est un bronchodilatateur à action non spécifique.

ALLEN et coll. (1971) montrent chez un de leurs sujets qu'il n'y a pas de modification de la pression alvéolaire en CO_2 après l'exercice alors qu'il existe un bronchospasme.

SILVERMAN et coll. (1972) montrent que l'hypocapnie est importante dans un exercice sur cycle alors que celui-ci est moins asthmogénique que le tapis roulant.

Enfin, Mac FADDEN et coll. (1977) montrent que l'hypocapnie n'entraîne pas de modification des paramètres de la fonction respiratoire (résistance aérienne, VEMS, débit à 50 % CV), sauf à des taux très bas.

Tous ces arguments, parfois un peu divergents, montrent que l'hypocapnie n'a pas un rôle essentiel dans la détermination de l'asthme d'exercice.

. L'hypoxie

semble plutôt la conséquence du bronchospasme qui suit l'exercice que la cause, puisque, comme le montrent CHAN-YEUNG et coll. (1971) le taux le plus bas de pression artérielle en oxygène est trouvé après développement du bronchospasme.

. Acidose métabolique et acide lactique

Parce-que le taux d'acide lactique sanguin augmente pendant et après l'exercice, chez l'asthmatique, certains ont suggéré que l'acidose lactique serait la cause de l'asthme d'exercice.

CHAN-YEUNG et coll. (1971) constatent que l'augmentation de l'acide lactique est maximale 5 minutes après la fin de l'exercice quand le bronchospasme apparaît. Ils notent également une relation entre les taux sériques d'acide lactique et la chute du VEMS.

JONES et coll. (1972) notent également un taux maximum d'acide lactique 2 à 4 minutes après la fin de l'exercice quand le bronchospasme apparaît.

VASSALLO et coll. (1972) font les mêmes constatations concernant l'acidose (pH sanguin).

BARBORIAK et coll. (1973) attribuent cette acidose lactique plus importante chez l'asthmatique à une moins bonne extraction de l'oxygène chez ces derniers.

SILVERMAN et coll. (1972) pensent que l'acidose lactique n'explique pas le bronchospasme puisqu'il existe des discordances chez un même malade et des discordances suivant le mode d'exercice, le cycle entraînant une acidose lactique plus importante et un bronchospasme moins important.

Enfin, KIVILOOG (1973) et SOIFER et coll. (1976) ne trouvent pas de différence significative en ce qui concerne le taux d'acide lactique sanguin entre les témoins, les asthmatiques à réponse positive à l'exercice et les asthmatiques à réponse négative à l'exercice.

Nos résultats vont dans le sens de ces travaux puisque nous n'avons pas trouvé de différence significative dans

les taux d'acide lactique 5 minutes après la fin de l'exercice, entre les asthmatiques à réponse positive et les asthmatiques à réponse négative à l'exercice.

Ainsi, le rôle de l'acidose lactique peut-il être considéré comme très minime, peut-être action sur les chémo-récepteurs bronchiques.

. Les irritants

Leur rôle est secondaire dans la pathogénie de l'asthme d'exercice ; ils peuvent cependant aggraver le bronchospasme post-exercice comme c'est le cas par exemple de l'air froid (STRAUSS et coll. 1977).

Une de nos malades illustre ce fait :

Mme REN., 45 ans, présente à l'interrogatoire un asthme d'exercice lorsqu'elle fait du ski de fond dans le Jura.

Au laboratoire, l'exercice sur bicyclette ne provoque pas de bronchospasme post-exercice ; on peut estimer que c'est l'action concomitante du froid et de l'exercice qui déclenche chez elle un bronchospasme, alors que le seul exercice ne suffit pas.

D'autres irritants peuvent être en cause (poussières...). Leur action se conçoit par l'intermédiaire des chémo-récepteurs bronchiques.

5 - Libération d'une substance broncho-constrictive

. Cette hypothèse est suggérée par plusieurs faits :

- L'existence d'un temps de latence entre la fin de l'exercice (on note alors fréquemment une bronchodilatation) et le début du bronchospasme, dont le maximum est classiquement 5 à 10 minutes après la fin de l'exercice.

(ANDERSEN et coll. 1976 ; JONES, 1962 ; KAWABORI et coll. 1976 ; Mac NEILL et coll. 1968).

Le temps de latence suggère la libération, du fait de l'exercice, de substances bronchoconstrictives qui agiraient ensuite.

- La répétition de l'exercice chez quelques asthmatiques, dans la même journée, produit une atténuation progressive du bronchospasme, ce qui suggère l'épuisement des substances bronchoconstrictives (CHAN-YEUNG et coll. 1971).

- L'action de drogues comme le cromoglycate disodique (LOMUDAL_R) suggère également l'intervention de substances bronchoconstrictives, si l'on se rappelle le mécanisme d'action très particulier de cette drogue qui inhibe la dégranulation des mastocytes (CHARPIN et AUTRAN, 1976 ; RILEY et ORR, 1974).

Nous y reviendrons.

. Diverses substances ont été incriminées :

Histamine

Sérotonine

Prostaglandines

SRS - A (Slow reactive substance of anaphylaxis)

Bradykinines

5 Hydroxytryptamine (STERLING, 1972).

Certains points ont été plus particulièrement étudiés dans le cadre de l'asthme d'exercice :

- L'histamine :

GRANERUS et coll. (1971), dosant l'excrétion urinaire de l'histamine et de ses métabolites chez 3 sujets présentant un asthme d'exercice, montrent qu'il n'y a pas de libération d'histamine après l'exercice, même chez un sujet qui s'avère protégé par le cromoglycate disodique.

Plusieurs substances anti-histaminiques ont été utilisées dans la prévention de l'asthme d'exercice.

ZIELINSKI et CHODOSOWSKA (1977) obtiennent avec thiazinamium (anticholinergique plus antihistaminique) une protection totale chez 12 malades sur 14.

L'atropine n'en protège que 2 sur 10 qui sont protégés par le thiazinamium, ce qui suggère que l'action de ce dernier se fait par son rôle antihistaminique.

POPPIUS et STENIUS (1977), utilisant le Doxantrazole, n'empêchent pas le bronchospasme post-exercice.

Dans l'ensemble, l'action des antihistaminiques ne semble pas très concluante.

LAITINEN (1974) comparant la réponse à l'exercice et la sensibilité à l'histamine note une bonne corrélation : ceci n'est pas très spécifique et doit être attribué à une réactivité bronchique augmentée.

L'argument le plus important pour attribuer un rôle à l'histamine dans la pathogénie du bronchospasme post-exercice est la fréquente efficacité d'un traitement préventif par le cromoglycate.

On sait que ce dernier inhibant la dégranulation des mastocytes, empêche la réaction d'anaphylaxie ; des substances dont l'histamine ne peuvent être libérées et le bronchospasme ne peut se produire.

Ainsi, de très nombreux travaux concordent et démontrent l'efficacité du cromoglycate préventif pour empêcher l'apparition de l'asthme d'exercice, et ce dans 70 à 90 % des cas :

DAVIES (1968), chez 8 sujets qui présentent un asthme d'exercice note une protection chez tous.

MORTON et coll. (1973) obtiennent une protection chez 17 malades sur 22 (77 %). Ils ne notent pas de corrélation entre la réponse au cromoglycate et le taux sérique des Ig E.

PATEL et coll. (1976) obtiennent une protection importante chez 12 de leurs 13 malades.

CHAN-YEUNG (1977) empêche le bronchospasme post-exercice chez 7 malades sur 9.

GODFREY et KONIG (1976) obtiennent 80 % d'amélioration sur une population de 15 enfants.

Nos résultats confirment les données de la littérature : 9 sur 11 de nos sujets sont très améliorés par le cromoglycate, le résultat étant "parfait" chez 8.

- Les prostaglandines :

Leur rôle sur la bronchomotricité, qui commence à être connu, fait envisager leur action dans l'asthme d'exercice.

. Peu de travaux les concernent :

FIELD et coll. (1976) chez 8 asthmatiques qui présentent un asthme d'exercice, dosent par méthode radio-immunologique les taux sanguins des prostaglandines PGF alpha 2 et PGE ; il n'y a pas de changement significatif avant et après l'exercice (dosage au repos, puis 5, 10 et 15 minutes après la fin de l'exercice).

En revanche, au repos, le taux des PGE (broncho-dilatatrice) est significativement plus élevé chez l'asthmatique que chez le témoin, ce qui semble paradoxal !

ANDERSON et coll. (1976) étudient les taux sanguins de PGF alpha 2 (bronchoconstrictives) et notent une diminution 5 minutes après la fin de l'exercice, chez les témoins et les asthmatiques, mais qui est significative seulement chez les asthmatiques ; cette diminution semble une conséquence de l'exercice, mais est sans relation avec le bronchospasme.

RUDOLF et coll. (1975) ne notent pas de différence dans les taux sériques de prostaglandines avant et après l'exercice.

Ils ont essayé l'Aspirine (inhibiteur de la prostaglandine synthétase) dans la prévention du bronchospasme post-exercice et notent l'inefficacité de ce produit.

Ces constatations négatives quand au rôle des prostaglandines viennent :

- . des difficultés du dosage de ces produits ;
- . de leur caractère ubiquitaire ;
- . surtout du fait d'un métabolisme in situ, synthèse et dégradation pouvant se faire dans le poumon, ce qui rend bien imparfait la détermination du seul taux sérique.

ESSAI DE SYNTHÈSE

Que retenir de cette assez longue énumération de facteurs pathogéniques dans l'asthme d'exercice ?

Ce qui apparaît le plus à la lecture des travaux concernant l'asthme d'exercice, ce sont les divergences entre les divers auteurs; les uns démontrent une hypothèse, les autres l'infirmement.

Comme le dit Mac NEILL (1963) : démontrer un mécanisme n'est pas exclure les autres.

Ainsi, nous pensons qu'il existe plusieurs mécanismes de déclenchement d'un bronchospasme post-exercice chez l'asthmatique, ces mécanismes pouvant se potentialiser.

On se trouve devant un individu qui a une hyperréactivité bronchique (ce qui est la définition même de l'asthme).

C'est cette hyperréactivité bronchique qui nous semble importante à préciser : peut-être est-ce la conséquence de ce dérèglement du système sympathique que nous avons abordé :

bêta blocage spontané (ou plutôt inertie relative des récepteurs bêta à l'adrénaline) entraînant une augmentation de la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline, cette dernière agissant sur les alpha récepteurs pour entraîner une prédisposition bronchique au bronchospasme.

Et, sur cette bronche hyperréactive agissent alors de nombreux facteurs, parfois en relation avec l'exercice :

- hyperventilation-acide lactique (mécano-récepteurs),
- histamine,
- prostaglandines,
- catécholamines, puisque lors d'un exercice il y aurait une sécrétion préférentielle de noradrénaline et, une sécrétion un peu retardée par rapport à la fin de l'exercice, ce qui expliquerait le temps de latence entre la fin de l'exercice et le bronchospasme.

On peut estimer que l'exercice est un stimulus peu spécifique (mettant en jeu plusieurs mécanismes) de la crise d'asthme, au même titre que l'infection, la réaction allergique.

Le seul élément qui fasse l'unité de cette maladie étant cette hyperréactivité bronchique "sympathique".

6 - Les thérapeutiques proposées dans l'asthme d'exercice

Nous envisagerons seulement le traitement préventif, le traitement de la crise installée étant classique et de peu d'intérêt dans cette étude. Avant d'envisager tour à tour les différentes thérapeutiques proposées, il faut considérer l'effet des placebos dans la prévention de l'asthme d'exercice.

GODFREY et SILVERMAN (1973) comparent, chez des enfants asthmatiques, l'effet d'une course sur tapis roulant après l'administration de différents produits :

- sans drogue, la bronchoconstriction est maximale,
- après un placebo, la bronchoconstriction est nettement diminuée,
- après une drogue considérée comme efficace (Cromoglycate ou Salbutamol ou Atropine intraveineuse), la bronchoconstriction est encore plus diminuée.

GODFREY (1975), dans un autre article, parle de 40 % d'amélioration par placebo.

Ceci fait ressortir la difficulté pour effectuer une étude objective et doit faire écarter les drogues dont l'efficacité est moyennement importante.

Nous envisagerons tour à tour :

- les drogues dont l'efficacité dans l'asthme d'exercice est nulle ou de peu d'intérêt,
- les drogues souvent efficaces dans la prévention de l'asthme d'exercice et que l'on peut essayer en clinique,
- l'entraînement à l'exercice.

a) drogues peu efficaces

- les corticoïdes :

Contrairement aux autres formes d'asthme, les corticoïdes n'ont pratiquement aucun effet dans l'asthme d'exercice.

GODFREY (1975) note que un tiers des patients sont améliorés par les corticoïdes.

PEPYS et coll. (1974) insistent sur le peu d'intérêt des corticoïdes.

- les antihistaminiques :

Sont de peu d'intérêt dans la prévention de l'asthme d'exercice (POPPIUS et STENIUS, 1977).

- l'Atropine et les vagolytiques :

CROMPTON (1968) rapporte l'essai de l'Atropine dans la prévention d'un asthme d'exercice.

TINKELMAN et coll. (1976) avec l'Atropine en aérosol ont un résultat très intéressant ; il en est de même de CHAN-YEUNG (1977) et GODFREY et KONIG (1976).

Cependant, l'ensemble des résultats va à l'encontre des résultats précédents :

KIVILOOG (1973), POPPIUS et SALORINNE (1973), utilisant l'Atropine ou le SCH 1000 en aérosol, ne modifient pas l'asthme d'exercice.

CHAN-YEUNG (1971), FISHER et HANSEN (1976), ZIELINSKI et CHODOSOWSKA (1977), utilisant l'Atropine en intraveineuse, n'ont pas d'effet préventif sur l'asthme d'exercice.

L'ensemble de ces résultats montre le peu d'intérêt des vagolytiques dans le traitement préventif de l'asthme d'exercice.

b) drogues souvent efficaces

— les xanthines :

Les xanthines et leurs dérivés, tels que la Théophylline, sont parfois capables de protéger contre l'asthme d'exercice.

WEINBERGER et BRONSKY (1974) notent une bonne efficacité de la théophylline avec une dose suffisante de l'ordre de 7 mg/kg, par voie orale.

(Nous rappelons que la dose toxique chez l'enfant est égale à 10 mg par kg et par jour : ceci devra être considéré chez un enfant de moins de 15 ans !).

GODFREY (1975) note une suppression de l'asthme d'exercice dans 75 % des cas avec la Théophylline (un placebo supprime l'asthme d'exercice dans 40 % des cas).

En dehors d'une action bronchodilatatrice directe, l'action préventive de la Théophylline peut également s'envisager grâce à son effet "Lomudal Like", par action au niveau du mastocyte, au niveau de la phosphodiesterase (inhibe la dégradation de l'AMP cyclique).

Donc action préventive, mais à dose suffisante, pour assurer un taux sérique élevé.

— les alpha-bloquants :
semblent plus intéressants :

MARCELLE et coll. (1972) notent l'efficacité de la Phentolamine en inhalation.

PATEL et coll. (1976) obtiennent de bons résultats avec la Thymoxamine en inhalation.

Avec l'Indoramine, les résultats sont divergents (BIANCO et coll., 1974 ; SEALE et coll., 1976).

Plus récemment, BEIL et KOCK (1978) préviennent l'asthme d'exercice chez 7 sujets sur 9 avec un aérosol de Phentolamine (10 mg).

Donc, traitement souvent intéressant, en aérosol préventif, qui mérite d'être essayé.

— les bêta-sympathicomimétiques :
Drogues très souvent efficaces.

Nous rappelons le tableau des sympathicomimétiques (emprunté à GUERIN et KALB, 1976).

		β_2 bronchique	β_1 cardiaque	α vasculaire
Ephedrine		+	+	+
Adrénaline		+	+	+
Isoprénaline	ISUPREL) ALEUDRINE) BRONCHOMISTER)	+	+	-
Alciprénaline	ALUPENT	+	+	-
Salbutamol	VENTOLINE	+	-	-
Terbutaline	BRICANYL BEROTEC	+	-	-

CHAN-YEUNG (1976) utilise l'Orciprénaline en aérosol, 0.15 mg 10 minutes avant l'exercice et prévient le bronchospasme post-exercice chez 3 sujets (sur 3).

MORSE et coll. (1976) obtiennent les mêmes résultats.

POPPIUS et SALORINE (1973) utilisent avec succès le Salbutamol en aérosol, 100 microg 15 minutes avant l'exercice.

GODFREY et KONIG (1976) confirment cet effet préventif du Salbutamol.

MORSE et coll. (1976, utilisant per os 15 mg de Terbutaline, 90 minutes avant l'exercice, préviennent le bronchospasme.

Le maximum d'effet du produit se voit quand l'exercice est effectué 180 minutes après le traitement. Le produit a encore un effet préventif 6 heures après la prise.

ANDERSON et coll. (1975), utilisant per os 5 mg de Terbutaline notent que ce dernier a un réel effet bronchodilatateur pendant les 6 heures qui suivent la prise (effet de la deuxième heure à la sixième heure après la prise), mais le type de réponse à l'exercice est peu modifié.

Ainsi, ces bêta-sympathicomimétiques semblent souvent utiles ; les modalités d'utilisation de ces drogues dans la prévention de l'asthme d'exercice sont assez précises :

- . l'Orciprénaline, 0.15 mg en aérosol, 10 à 15 minutes avant le début de l'exercice ;
- . le Salbutamol, 100 microg en aérosol, 15 minutes avant le début de l'exercice ;
- . la Terbutaline, 5 mg per os, 90 à 120 minutes avant le début de l'exercice.

Durée d'efficacité entre 2 heures et 6 heures après la prise.

— le cromoglycate disodique (LOMUDAL_R)

Il est d'un grand intérêt dans la prévention de l'asthme d'exercice, comme le démontre la liste des travaux qui

ont souligné son efficacité : nous citerons les résultats de certains :

DAVIES (1968) : chez 8 asthmatiques à l'exercice, prévention dans tous les cas

MORTON et coll. (1973) : protection dans 77 % des cas (sur 22 malades)

PATEL et coll. (1976) : protection chez 12 malades sur 13

CHAN-YEUNG (1977) : protection chez 7 sujets sur 9 .

Nous reviendrons sur quelques points :

- . 70 à 80 % de bons résultats en traitement préventif (dans notre série, 9 malades sur 11 sont totalement protégés) ;
- . la prise d'une seule capsule (20 mg) est très souvent suffisante ;
- . nécessité d'une prise préventive (10 minutes à une heure avant le début de l'exercice).

GODFREY (1970) montre qu'une capsule prise 20 minutes avant l'exercice prévient le bronchospasme post exercice alors qu'une capsule prise juste après l'exercice n'empêche pas la survenue du bronchospasme ;

- . Durée d'efficacité : environ 6 heures

GODFREY - 1975

. SILVERMAN et coll. (1972) montrent la bonne corrélation entre le succès de la prévention de l'asthme d'exercice lors d'une épreuve au laboratoire et l'efficacité à long terme du cromoglycate disodique, chez l'asthmatique ;

- . le rôle du terrain n'apparaît pas de façon certaine :

SILVERMAN et TURNER WARWICH (1972) notent une protection par le cromoglycate, lors d'une épreuve d'exercice, significative seulement chez les sujets allergiques (tests cutanés positifs).

MORTON et coll. (1973), se basant sur les taux sériques d'Ig E, ne notent pas de corrélation entre la protection et les taux des Ig E.

Nous n'avons pu noter de différence entre les résultats obtenus et le terrain, dans notre étude.

Pour conclure, nous citerons le travail de GODFREY et

KONIG (1976) qui comparent l'efficacité des différentes drogues par rapport à un placebo :

Salbutamol : 100 % des sujets améliorés
Cromoglycate)
Théophylline) : 80 % des sujets améliorés
Atropine : 60 % des sujets améliorés

Il semble difficile de proposer un protocole très précis.

Nous avons 4 types de drogues à utiliser (cromoglycate, bêtasymphathicomimétiques, alpha-bloquants, xanthines).

Deux types sont plus souvent efficaces :

- . cromoglycate,
- . bêtasymphathicomimétiques.

C'est dans ce choix que le test thérapeutique au laboratoire peut avoir un intérêt.

c) l'entraînement à l'exercice

Il est préconisé chez les asthmatiques depuis peu de temps et semble avoir des résultats assez remarquables.

• GRILLIAT et coll (1977) : chez 8 asthmatiques qui présentaient un asthme d'exercice, un entraînement progressif à l'effort complet a pu être poursuivi (en moyenne 7 semaines ; 1 à 3 séances par semaine, de 30 minutes environ).

Le principe consiste en la détermination préalable du niveau de travail qui fait apparaître un bronchospasme puis, on fait pédaler le patient à un niveau de travail inférieur à celui qui fait apparaître le bronchospasme. Puis, en entraînant progressivement l'asthmatique, on essaie d'élever le seuil d'apparition du bronchospasme.

Ainsi, par cette méthode, les auteurs obtiennent 7 bons résultats sur 8 sujets.

A long terme, 3 sujets n'ont pas refait de crise, 2 ont fait quelques crises mais pratiquent cependant le sport.

• AFZELIUS-FRISK et coll. obtiennent une bonne amélioration

par un programme un peu différent :

- durée : 30 minutes, 2 fois par semaine, pendant 2 à 3 mois.

Chaque séance comporte : 4 minutes d'exercice (cycle, course..),

4 minutes de relaxation entre chaque
exercice,

4 minutes d'exercice,

ainsi de suite pendant 30 minutes environ.

Ainsi, chez l'asthmatique, un protocole précis, dont
voici deux exemples, permet par le simple entraînement à l'exercice
une bonne prévention de l'asthme d'exercice.

CONCLUSIONS

Ce travail rapporte les résultats d'une expérimentation portant sur 50 asthmatiques et comparativement 12 témoins indemnes d'affection cardio-respiratoire.

Une épreuve d'exercice a été réalisée chez tous, consistant en 10 minutes de bicyclette ergométrique ; l'intensité de l'exercice étant jugée sur l'accélération de la fréquence cardiaque de façon à obtenir une fréquence cardiaque égale à 90 % environ du pouls maximum en fonction de l'âge.

Nous avons apprécié la fonction respiratoire par la détermination du débit instantané à divers instants de l'expiration forcée, ceci avant l'exercice puis une minute et 10 minutes après la fin de l'exercice.

Nous avons également dosé le taux d'excrétion urinaire des catécholamines avant et après l'exercice, ainsi que le taux sanguin d'acide lactique.

Ainsi :

- chez nos 50 asthmatiques, l'épreuve d'exercice entraîne un bronchospasme chez 22 sujets, ce qui correspond à 44 % de nos asthmatiques ;

- chez les 12 témoins, l'exercice ne modifie pas les débits expiratoires ;

- les taux sanguins d'acide lactique sont identiques chez les asthmatiques, quelque soit leur réponse à l'exercice ;

- l'excrétion urinaire des catécholamines est significativement plus élevée chez les asthmatiques par rapport aux témoins ; l'exercice ne modifie pas cette excrétion urinaire ; enfin, il n'y a pas de variation significative entre les taux trouvés chez les asthmatiques et les taux des asthmatiques qui ne réagissent pas à l'exercice ;

- le cromoglycate disodique donné préventivement protège 9 sujets sur 11 testés, du bronchospasme post-exercice ; ceci constitue une des modalités de traitement préventif.

L'exercice apparaît comme un moyen assez peu spécifique dans son mécanisme d'obtention d'un bronchospasme ; il constitue un moyen d'approche très intéressant de la connaissance pathogénique et thérapeutique de la maladie asthmatique.

Vu, le Doyen de l'U.E.R. Alexis-Carrel

Professeur R. MORNEX

Le Président de la Thèse

Professeur J.C. KALB

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

31 MAI 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard

Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

AFZELIUS-FRISK (I.), GRIMBY (G.) et LINDHOLM (N.)

Physical training in patients with asthma.

Le poumon et le coeur, 1977, 33 (1), 33-37.

ALINESCUR (R.), BESSON (J.) et LAVAL (P.)

Etude des réactions des voies aériennes aux aérosols de prostaglandines (PGF alpha) dans l'asthme allergique et la bronchite chronique spastique.

Rev. Franç. Mal. Resp., 1976, suppl. 1, tome 4, 11-20.

ALLEN (T.), CUGELL (D.W.), ADDINGTON (W.) et PATTERSON (R.)

Post-exercise bronchospasm.

Chest, 1971, vol. 59 (5), 557-560.

ANDERSON (S.D.), POJER (R.), SMITH (I.D.) et TEMPLE (D.)

Exercise -related changes in plasma levels of 15 keto, 13, 14 dihydro prostaglandin F 2 α and noradrenaline in asthmatic and normal subjects.

Scand. J. Resp. Dis., 1976, 57 (1), 41-48.

ANDERSON (S.D.), ROZEA (P.S.), DOLTON (R.) et LINDSAY (D.A.)

Inhaled and oral bronchodilatator therapy in EIA.

Aust. N2 J. Med., 1975, 5 (6), 544-550.

ANDERSON (S.D.), SHEPARD, DENOLIN, VARNAUSKAUS et
MASIRONI

Fundamentals of exercise testing.

Geneva, 1971, World Health Organization, p. 78.

ANDERSON (S.D.), SILVERMAN (M.), KÖNIG (P.) et GODFREY (S.)

Exercise-induced asthma.

Br. J. Dis. Chest, 1975, 69 (1), 1-39.

ASTRAND (P.O.) et RODAHL (K.)

Textbook of work physiology.

Mc Gravo-Hill Inc., 1970, traduction française par LACOUR (J.R.). MASSON édit., Paris 1973.

BARBORIAK (J.J.), SOSMAN (A.J.), FINK (J.N.), MAKSUD (M.G.),
MC CONNELL (L.H.) et HAMILTON (L.H.)

Metabolic changes in exercise-induced asthma.

Clinical allergy, 1973, 3, 83-89.

BEDU (M.) et KOROBAEFF (M.)

Explorations fonctionnelles des petites voies aériennes.

Méthodes principales et résultats. Revue de la littérature.

Le poumon et le coeur, 1977, 33 (4), 225-233.

BEIL (M;) et KOCK de (M.A.)

Role of alpha adrenergic receptors in exercise induced bronchoconstriction.

Respiration, 1978, 35, 78-86.

BIANCO (S.), GRIFFIN (J.P.), KAMBUROFF (P.L.) et PRIME (F.J.)

Prevention of exercise-induced asthma by Indoramin.

British Medical Journal, 1974, 4, 18-20.

BIERMAN (E.W.), KAWABORI (I.) et PIERSON (W.E.)

Incidence of EIA in children.

Pediatrics. 1975, 56 (5 pt, 2 suppl.), 847-850.

BOUHUYS (A.)

Breathing. Physiology, environment and lung disease.

GRUNE et STRATTOR, New York - London, 1974, chap. 9 (Flow volume curves), 174-204.

BOUTIN (C.), CHARPIN (J.) et OHRESSER (Ph.)

Asthme.

EMC poumon, 1967, tome 1, 6002 D¹⁰, 1-18.

BROWN (H.), WASSERMAN (K.) et WHIPP (B.J.)

Strategies of exercise testing in chronic lung disease.

Bull. europ. physiopath. respiratoire, 1977, 13, 409-423.

BRUTTMANN (G.)

L'hypersensibilité humorale en allergologie.

Cahiers médicaux, 1977, 3 (3), 83-93.

CAHEN (P.), QUARD (S.) et DEPOUILLY (J.)

Intérêt comparé de la lactacidémie et de la fréquence cardiaque de fin d'exercice dans les épreuves à réponse électrocardiographique négative.

Coeur, 1975, VI (4), 1025-1037.

CHAN-YEUNG (M.)

The effect of SCH 1000 and disodium cromoglycate on exercise-induced asthma.

Chest, 1977, 71 (3), 320-323.

CHAN-YEUNG (M.), ABBOUD (R.), TSAO (M.S.) et MACLEAN (L.)

Effect of helium on maximal expiratory flow in patients with asthma before and during induced bronchoconstriction.

Am. review of respiratory disease, 1976, 113, 433-443.

CHAN-YEUNG (M.), VYAS (M.N.) et GRZYBOWSKI (S.)

Exercise induced asthma.

Am. review of respiratory disease, 1971, 104, 915-923.

CHAPTAL (J.), JEAN (R.), BONNET (H.), JARIGE (J.C.), MALLET (H.) et TITANT (R.)

Asthme d'effort chez l'enfant à propos de deux observations.

Société française de pédiatrie, 1963, 20, 1.

CHARBONNEL (B.)

Les prostaglandines.

Concours médical, 1974, n°20, 1-48.

CHARPIN (J.)

Asthme.

Les allergies respiratoires - Monographie Lab. FISIONS, 1974, 169-170.

CHARPIN (J.) et AUTRAN (P.)

Le cromoglycate de sodium dans le traitement de l'asthme.
La revue du Praticien, 1976, 26 (17), 1271-1274.

CHARPIN (J.), GRIMAUD (L.), ZAFIROPOULO (A.), NICOLI (M.) et
FONDARAI (J.)

Le test à l'acétylcholine chez les asthmatiques.
J. Med. et Chir. thoracique, 1964, 18 (3), 331.

CLAUZEL (A.M.), GRENIER (J.), SEVERAC (J.C.), SANJUAN (B.) et
MICHEL (F.B.)

Variations des taux plasmatiques d'AMP_c de l'asthmatique.
Exploration de la réponse de l'adulte lors de la stimulation
par les sympathomimétiques et bêta-bloquants.
Revue franç. des mal. respiratoires, 1977, 5, 345-346.

CORPE (R.), GRZYBOWSKI (S.), MC DONALD (F.), NEWMAN (M.), NIDEN (A.).
ORGANICK (A.) et LESTER (W.)

Chronic obstructive lung disease.
Am. Rev. Resp. Dis., 1965, 92, 513-517.

CROMPTON (G.K.)

An unusual example of EIA.
Thorax, 1968, 23, 165-167.

CUTHBERT (M.F.)

Effects on airway resistance of prostaglandin E₁ given by
aerosol to healthy and asthmatic volunteers.
Brit. Med. J., 1969, 4, 723-726.

DAVIES (S.E.)

Effect of disodium cromoglycate on exercise-induced asthma.
Brit. Med. J., 1968, 3, 593-594.

DUMAS (J.P.)

Intérêt de l'étude de la boucle débit-volume dans la mise
en évidence d'anomalies broncho-pulmonaires discrètes.
Thèse Médecine de Dijon, 1974.

EGGLESTON (P.) et GUERRANT (J.)

A standardized method of evaluating exercise-induced asthma.

J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 58 (3), 414-425.

FIELD (J.), ALLEGRA (J.), TRAUTLEIN (J.), GILLIN (M.) et ZELIS (R.)

Evaluation of exercise-induced bronchospasm in the adult asthmatic.

J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 58 (5), 575-580.

FIELD (J.), ALLEGRA (J.), TRAUTLEIN (J.), DEMERS (L.), GILLIN (M.), et ZELIS (R.)

Measurement of plasma prostaglandines during exercise-induced bronchospasm.

J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 58 (5), 581-585.

FISHER (H.K.) et HANSEN (T.A.)

Site of action of inhaled 6 per cent carbon dioxide in the lungs of asthmatic subjects before and after exercise.

Am. Rev. Resp. Dis., 1976, 114 (5), 861-870.

FITCH (K.D.) et GODFREY (S.)

Asthma and athletic performance.

Jama, 1976, 236 (2), 152-157.

FITCH (K.D.) et MORTON (A.R.)

Specificity of exercise in exercise-induced asthma.

Brit. Med. J., 1971, 4, 577-581.

FLANDROIS (R.), BRUNE (J.) et WIESENDANGER (T.)

La respiration - Physiologie humaine

SIMEP Editions, 1976, 22-65.

FLOYER (J.)

A treatise of the asthma.

London, Wilkin and Innis, 1968.

FREEDMAN (S.), TATTERSFIELD (A.E.) et PRIDE (N.B.)

Changes in lung mechanics during asthma induced by exercise.
J. Appl. Physiol., 1975, 38, 974-982.

FUEKI (R.), KLEISBAUER (J.P.), FELICIANO (J.M.), POIRIER (R.),
COHEN (G.) et LAVAL (P.)

Etude analytique des boucles débit-volume chez les asthmatiques et de leur application lors d'épreuves pharmacodynamiques.
Respiration, 1976, 33, 425-435.

GAYRARD (P.), OREHEK (J.) et CHARPIN (J.)

Données actuelles sur la bronchomotricité.
Lyon Méditerranée Médical, 1972, VIII (14), 1309-1325.

GAYRARD (P.), OREHEK (J.) et CHARPIN (J.)

Effets de différents produits bronchodilatateurs sur la conductance des voies aériennes dans l'asthme, lors d'un blocage bêta adrénergique provoqué.
Bull. Physio. Path. Resp., 1972, 8, 625-641.

GAYRARD (P.), OREHEK (J.) et CHARPIN (J.)

Physiopathologie de l'asthme.
Les allergies respiratoires - Laboratoires FISIONS, 1974, 187-195.

GAYRARD (P.), OREHEK (J.) et CHARPIN (J.)

Stimulation et blocage des récepteurs bêta-adrénergiques bronchiques - Effet chez le sujet normal et l'asthmatique.
Rev. Franç. Allergol., 1973, 13, 31.

GERD (J.A.) et GROPP (M.D.)

Exercise induced asthma.
Ped. Clin. N. Amer., 1975, 22, 63.

GERMOUTY (J.)

L'asthme d'effort.
Les allergies respiratoires - Laboratoires FISIONS, 1974, 223-232.

GODFREY (S.)

The effect of disodium cromoglycate on asthma induced by exercise.

Excerpta medica, 1970, 211 (141), 35-40.

GODFREY (S.)

The effect of Intal in exercise induced asthma.

Acta Allergol. , 1975, 30, suppl. 12, 51-64.

GODFREY (S.)

Exercise induced asthma - clinical, physiological and therapeutic implications.

The journal of allergy and clinical immunology, 1975, 51 (1), 1-17.

GODFREY (S.), ANDERSON (S.D.) et SILVERMAN (M.)

Physiologic aspects of exercise-induced asthma.

Chest, 1973, 63 (4), 36 S - 37 S.

GODFREY (S.) et KONIG (P.)

Inhibition of EIA by different pharmacological pathway.

Thorax, 1976, 31 (2), 137-143.

GODFREY (S.) et SILVERMAN (M.)

Demonstration of placebo response in asthma by means of exercise testing.

J. Psychosom. Resp., 1973, 17, 293.

GODFREY (S.), ZEIDIFARD (E.), BROWN (K.) et BELL (J.H.)

The possible site of action of sodium cromoglycate assessed by exercise challenge.

Clin. Sci. Molec. Med., 1974, 46, 265.

GRANERUS (G.), SIMONSSON (B.), SKOOGH (B.E.) et WETTERQUIST (H.)

Exercise-induced bronchoconstriction and histamine release.

Scand. J. Resp. Dis., 1971, 52, 131-136.

GRIFFITHS (J.), LEUNG (F.), GRZYBOWSKI (S.) et CHAN-YEUNG (M.)

Sequential estimation of plasma catecholamines in exercise-induced asthma.

Chest, 1972, 62, 527-533.

GRILLIAT (J.P.), VINIAKER (H.), VAILLANDET (M.) et OHLSSON (M.G.)
Réadaptation des asthmatiques à l'effort.
Rev. franç. Mal. Resp., 1977, 5, 431-440.

GRIMAUD (C.), VANUXEM (P.), OREHEK (J.) et JAMMES (Y.)
Débits expirés maximaux et résistances des voies aériennes
dans la bronchoconstriction provoquée chez l'asthmatique.
Rev. franç. Mal. Resp., 1976, Suppl. 1, 4, 65-70.

GUERIN (J.C.) et KALB (J.C.)
Les médications actuelles et les indications thérapeutiques
dans la maladie asthmatique.
Journal de Médecine de LYON, 1976, 57, 17-24.

HAYNES (R.L.), INGRAM (R.H.) et Mc FADDEN (E.R.)
An assessment of the pulmonary response to exercise in asthma
and an analysis of the factors influencing it.
Am. Rev. Resp. Dis., 1976, 114 (4), 739-752.

HERXHEIMER (H.)
Hyperventilation asthma.
The Lancet, 1946, 1, 83-87.

HERXHEIMER (H.)
Exercise asthma.
The Lancet, 1972, 1, 908-909.

HERXHEIMER (H.)
Exercise asthma.
The Lancet, 1972, 1, 436-437.

HYATT (R.) et BLACK (L.)
The flow volume curve.
Am. Rev. Resp. Dis., 1973, 107, 191-198.

IUERSEN (L.L.)
Catécholamines uptake processes.
Brit. Med. Bull., 1973, 29, 130-135.

JACQUELIN (A.), GRATAY (A.), CHIRON (J.P.), OLIVO (H.R.),
SCHWARTZ (B.) et SCHWARTZ (D.)

L'asthme à dyspnée d'effort exclusive.

Sem. Hôp. Paris, 1962, 38, 599-603.

JAMES (L.), FACIANE (J.) et SLY (M.)

Effect of treadmill exercise on asthmatic children.

J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 57 (5), 408-416.

JONES (R.S.), BUSTON (H.) et WHARTON (J.)

The effect of exercise on ventilatory function in the child
with asthma.

Brit. J. Dis. Chest, 1962, 56, 78-85.

JONES (R.S.), GODFREY (S.), SILVERMAN (M.) et ANDERSON (S.D.)

Exercise asthma.

The Lancet, 1972, 1, 533.

JUCHMES (J.)

Etude du mécanisme d'excrétion urinaire des catécholamines
chez le mammifère.

Thèse de Doctorat en Sciences biomédicales expérimentales,
Université de Liège, 1977.

KATZ (R.)

Exercise induced bronchospasm in childhood.

Ann. Allergy, 1970, 28 (8), 361-366.

KAWABORI (I.), PIERSON (W.), CONQUEST (L.) et BIERMAN (C.W.)

Incidence of exercise-induced asthma in children.

J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 58 (4), 447-455.

KIVILOOG (J.)

Bronchial reactivity to exercise and metacholine in
bronchial asthma.

Scand. J. Resp. Dis., 1973, 54, 347-358.

KOOPMAN (W.J.), ORANGE (R.P.) et AUSTEN (K.F.)

Immunological and biologic properties of Ig E.

(III) Modulation of the Ig E mediated release of slow reacting substance of anaphylaxis by agents influencing the level of cyclic 3'5' adenosine mono phosphate.

J. Immunology, 1970, 105, 1096-1102.

LAITINEN (L.)

Histamine and metacholine challenge in the testing of bronchial reactivity.

Scand. J. Resp. Dis., 1974, suppl. 86, 1-46.

LAVAL (P.), FUEKI (R.), FELICIANO (J.M.), KLEISBAUER (J.P.) et POIRIER (R.)

Modifications de la boucle débit/volume chez les patients asthmatiques au cours des épreuves pharmacodynamiques.

Lyon Méditerranée Médical, 1973, IX (27), 2669-2677.

LEFCOE (N.), CARTER (P.) et DILDAR AHMAD.

Post exercise bronchoconstriction in normal subjects and asthmatics.

Am. Rev. Resp. Dis., 1971, 104, 562-567.

LICHTENSTEIN (L.M.) et de BERNARDO (R.)

The immediate allergic response in vitro action of cyclic AMP- active and other drugs on the two stages of histamine release.

J. Immunol., 1971, 107, 1131-1136.

Mac FADDEN (E.R.), STEARNS (D.), INGRAM (R.H.) et LEITH (D.)

Relative contributions of hypocarbia and hyperpnea as mechanisms in post-exercise asthma.

J. Appl. Physiol., 1977, 42 (1), 22-27.

Mac NEILL (R.S.), NAIRN (J.R.), MILLAR (J.S.) et INGRAM (C.G.)

Exercise induced asthma.

The Lancet, 1963,

MARCELLE (R.), JUCHMES (J.), BOTTIN (R.) et LAURENT (B.)

Mécanisme de la bronchoconstriction induite par l'exercice musculaire.

Rev. franç. Allergol., 1972, 12 (4), 369-380.

MENEELY (G.), RENZETTI (A.), STEELE (J.), WYATT (J.) et HARRIS (H.W.)

Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema.

Am. Rev. Respir. Dis., 1962, 85, 762-768.

MILDON (A.), LEROUX (M.), HUTCHEON (M.) et ZAMEL (N.)

The site of airways obstruction in exercise-induced asthma.

Am. Rev. Respir. Dis., 1974, 110 (4), 409

MILLER (G.J.), DAVIES (B.H.), COLE (T.J.) et SEATON (A.)

Comparison of the bronchial response to running and cycling in asthma using an improved definition of the response to work.

Thorax, 1975, 30 (3), 306-311.

MORRIS (H.), DE ROCHE (G.) et EARLE (M.)

Urinary excretion of epinephrine and norepinephrine in asthmatic children.

J. Allergy Clin. Immunol., 1972, 50 (3), 137-145.

MORSE (J.), JONES (N.) et ANDERSON (G.D.)

The effect of Terbutaline in exercise-induced asthma.

Am. Rev. Respir. Dis., 1976, 113 (1), 89-92.

MORTON (A.R.), TURNER (K.J.) et FITCH (K.D.)

Protection from exercise-induced asthma by pre-exercise cromolyn sodium and its relationship to serum Ig E levels.

Annals of allergy, 1973, 31 (6), 265-270.

NELSON (H.S.)

The beta adrenergic theory of bronchial asthma.

pediatric clinics of North America, 1975, 22 (1), 53-61.

OREHEK (J.) et GRIMAUD (Ch.)

Effet bronchomoteur de l'inhalation de prostaglandines
F 2 alpha chez l'asthmatique.

Bordeaux Médical, 1977, 10 (28), 1969-1970.

OREHEK (J.), SARAGA (E.), GAYRARD (P.), GRIMAUD (G.) et CHARPIN (J.)
Epreuve d'effort chez l'asthmatique.

La nouvelle presse médicale, 1975, 4 (39, 2789-2792.

PATEL (K.R.), KERR (J.W.), MC DONALD (E.B.) et Mac KENZIE (A.M.)

The effect of thymoxamine and cromolyn sodium on post-
exercise bronchoconstriction in asthma.

The journal of Allergy and Clinical Immunology, 1976, 57 (4),
285-292.

PEPYS (J.), DAVIES (R.J.), BRESLIN (A.B.X.), HENDRICKS (D.J.) et
HUTCHCROFT (B.J.)

The effect of inhaled beclamethasone dipropionate (Becotide)
and sodium cromoglycate on asthmatic reactions to provocation
tests.

Clin. Allergy, 1974, 4, 13.

PERRIN (L.F.)

Les prostaglandines et leur interférence dans la maladie
asthmatique.

Cahiers Médicaux, 1977, 2 (25), 1439-1441.

PERRIN-FAYOLLE (M.)

L'asthme bronchique de l'adulte - Etude étiopathogénique et
clinique.

Cahiers Médicaux, 1977, 2 (25), 1415-1421.

PETITHORY (J.), BRUMPT (L.C.) et DE LOYE (J.)

L'immunoglobuline E.

Concours Médical, 1976, 98 (32), 4007-4012.

PEYRIN (L.) et COTTET-EMARD (J.M.)

Automated specific fluorimetric methods for epinephrine
and norepinephrine assay in a single biological extract.

Analytical biochemistry, 1973, 56, 515-531.

PEYRIN (L.) et DALMAZ (Y.)

La sécrétion et l'inactivation périphérique des catécholamines (Adrénaline, Noradrénaline, Dopamine).

J. Physiol. (Paris), 1975, 70, 353-433.

POPPIUS (H.), MUITTARI (A.), KREUS (K.E.), KORHONEN (O.) et VILJANEN (A.)

Exercise asthma and disodium cromoglycate.

Brit. Med. J., 1970, 4, 337-339.

POPPIUS (H.)

Comparative trial of Salbutamol and an anticholinergic drug, SCH 1000, in prevention of exercise-induced asthma.

Scand. J. Resp. Dis., 1973, 54, 142-147.

POPPIUS (H.) et STENIUS (B.)

Exercise-induced asthma and doxantrazole.

Eur. J. Clin. Pharmacol., 1977, 11 (2), 107-109.

REBUCK (A.S.) et READ (J.)

Exercise-induced asthma.

Lancet, 1968, II, 429.

RICHARSON, MOYA (A.)

Etude fonctionnelle et biologique de l'asthme d'effort.

Thèse Montpellier, 1976.

RILEY (P.) et ORR (T.S.C.)

The mode of action of disodium cromoglycate.

Les allergies respiratoires, Monographie Lab. FISIONS S.A., 1974, 379-399.

RUDOLF (M.), GRANT (B.), SAUNDERS (K.), BROSTOFF (J.), SALT (P.) et WALKER (D.)

Aspirin in exercise-induced asthma.

The lancet, 1975, 1 (7904), 450.

RUFIN (P.), JEAN (R.), BENOIST (M.R.), TAUSANOV (M.), PAUPE (J.)
et VIALATTE (J.)

Course libre chez l'enfant asthmatique.

Rev. franç. allergol., 1976, 16 (3), 151-155.

SALTER (H.H.)

On asthma, 2 nd Ed.

London, John Churchill and Sons, 1868.

SEALE (J.P.), ANDERSON (S.D.) et LINDSAY (D.A.)

A trial of an alpha-adrenoreceptor blocking drug (Indoramin)
in exercise-induced bronchoconstriction.

Scand. J. Resp. Dis., 1976, 57, 261-266.

SHAW (J.O.) et MOSER (K.M.)

The current status of prostaglandins and the lungs.

Chest, 1975, 68 (1), 75-80.

SILVERMAN (M.), ANDERSON (S.D.) et WALKER (S.R.)

Metabolic changes preceeding exercise-induced bronchoconstriction.

Brit. Med. J., 1972, 1, 207-209.

SILVERMAN (M.), CONNOLLY (N.), BALFOUR-LYNN (L.) et GODFREY (S.)

Long term trial of disodium cromoglycate and isoprenaline in
children with asthma.

Brit. Med. J., 1972, 3, 378-381.

SILVERMAN (M.) et TURNER-WARWICK (M.)

Exercise-induced asthma : response to disodium cromoglycate
in skin-test positive and skin-test negative subjects.

Clinical allergy, 1972, 2, 137-142.

SLY (R.M.)

Exercise-related changes in airway obstruction : frequency
and clinical correlates in asthmatic children.

Annals of allergy, 1970, 28 (1), 1-16.

SLY (R.M.), HEIMLICH (E.M.), BUSSE (R.J.) et STRICK (L.)

Exercise-induced bronchospasm : effect of adrenergic or cholinergic blockade.

J. Allergy, 1967, 40, 93

SLY (R.M.), JOSEPH (F.) et JOHNSON (C.)

Effect of exercise on serum monoamine oxidase and airway obstruction in asthmatic children.

Annals of allergy, 1973, 31, 328-330.

SOIFER (M.), BARBORIAK (J.), CHRYSSANTHOPOULOS (C.), FINK (J.), FUNAHASHI (A.), HAMILTON (L.) et MAKSUD (M.)

Metabolic changes in exercise-induced and methacholine-induced bronchoconstriction.

J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 57 (6), 576-581.

SOUQUET (R.), GARRIGOU (J.), BARBE , SOURIMANT

Asthme et allergie respiratoire chez l'adulte jeune en milieu militaire.

Revue des corps de santé, 1964, 5 (6), 693-704.

STAIN (J.P.)

Critères différentiels entre asthme, bronchite chronique et emphysème.

Ouest médical, 1977, 30 (3), 111-114.

STANESCU (D.)

L'asthme d'effort.

Lyon méditerranée médical, 1973, IX (27), 2645-2647.

STERLING (G.M.)

Pharmacology of bronchoconstriction.

Bull. Physiopath. resp., 1972, 8, 491-500.

STRAUSS (R.), MC FADDEN (E.R.), INGRAM (R.H.) et JAEGER (J.)

Enhancement of exercise-induced asthma by cold air.

The New England Journal of Medicine, 1977, 297 (14), 743-746

SYMINGTON (I.S.) et KERR (J.W.)

Exercise-induced asthma.

The Lancet, 1976, 2, 693

SZENTIVANYI (A.)

The betaadrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma.

J. Allergy, 1968, 42, 203-232.

TESSIER (J.F.), LE GUAY (L.), BERNADOU (M.), GACHIE (J.P.),

DONES (J.P.), LABADIE (J.C.) et FREOUR (P.)

Intérêt des débits maximaux expiratoires dans le dépistage précoce des bronchopneumopathies obstructives.

Rev. franç. Mal. Resp., 1976, 4, 943-952.

TINKELMAN (D.), CAVANAUGH (M.) et COOPER (D.)

Inhibition of exercise-induced bronchospasm by atropine.

Am. Rev. Resp. Dis., 1976, 114 (1), 87-94.

VANE (J.R.)

Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.

Nature New Biology, 1971, 231, 232-235.

VASSALLO (C.), GEE (J.B.L.) et M. DOMM (B.)

Exercise-induced asthma : observations regarding hypocapnia and acidosis.

Am. Rev. Resp. Dis., 1972, 105, 42-49.

VINIAKER (H.), OHLSSON (M.G.), GALAS (J.M.), VAILLANDET (M.) et GRILLIAT (J.P.)

Epreuve d'effort chez les asthmatiques, technique de réalisation, premiers résultats.

Annales médicales de Nancy, 1976, 15, 1297-1308.

WEINBERGER (M.M.) et BRONSKY (E.A.)

Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children.

J. Pediatrics, 1974, 84, 421-427.

WILLIS (T.)

Pharmaceutice rationales, part 2.

London, Dring, Harper and Leigh, 1679.

ZIELINSKI (J.) et CHODOSOWSKA (E.)

Exercise-induced bronchoconstriction in patients with bronchial asthma. Its prevention with an antihistaminic agent.

Respiration, 1977, 34, 31-35.

